

Rec'd ST/PTO 16 JUL 2004

PCT/JP03/00263

日本国特許庁

15.01.03

JAPAN PATENT OFFICE

10/501551

#3

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 1月18日

REC'D 14 MAR 2003

出願番号

Application Number:

特願2002-009373

[ST.10/C]:

[JP2002-009373]

出願人

Applicant(s):

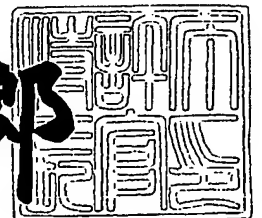
杏林製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3010141

【書類名】 特許願
 【整理番号】 KR02011
 【提出日】 平成14年 1月18日
 【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿
 【国際特許分類】 C07D471/14 102

【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県小山市城北 3 - 4 - 1 7
 【氏名】 瀬戸 茂樹

【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県久喜市栗原 4 - 2 - 2 A - 1 0 1
 【氏名】 谷岡 麻生

【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県古河市桜町 1 0 - 4 9
 【氏名】 池田 真

【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県宇都宮市双葉 2 - 1 2 - 1 2
 【氏名】 伊澤 成

【特許出願人】
 【識別番号】 000001395
 【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社
 【代表者】 荻原 郁夫

【代理人】
 【識別番号】 100067541
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 岸田 正行

【選任した代理人】
 【識別番号】 100108361
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小花 弘路

【選任した代理人】

【識別番号】 100103506

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 弘晋

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044716

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

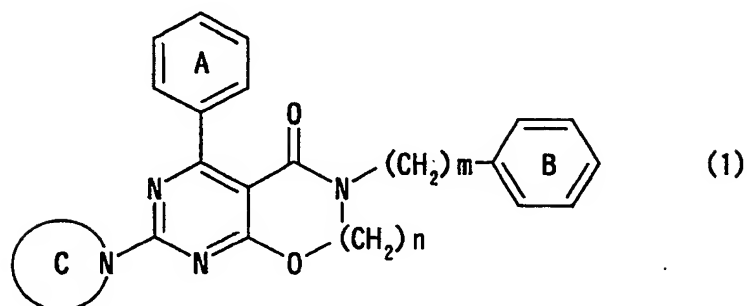
【書類名】 明細書

【発明の名称】 縮合二環式ピリミジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

【化1】

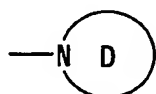


(式中、A環及びB環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ のアルキル基、或いは $C_1\sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し；

C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環を示し；

さらに、C環は置換基($C_1\sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシル基、 $C_1\sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1\sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1\sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1\sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1\sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

【化2】



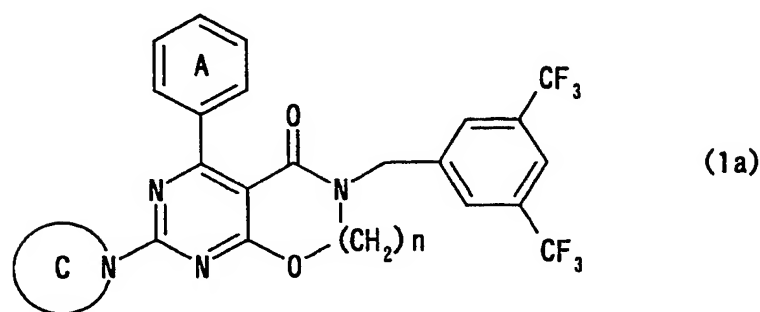
(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換

されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)の中から選ばれた置換基)を有していてもよく;

mは1又は2を示し;nは2又は3を示す。)で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項2】 下記一般式(1a)

【化3】

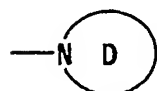


(式中、A環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、或いは $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し;

C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環を示し;

さらに、C環は置換基($C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

【化4】



(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～

3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに 1 個または 2 個のオキシ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい 3～7 員の非芳香族複素環を示す。) の中から選ばれた置換基) を有していてもよく;

n は 2 又は 3 を示す。) で表される請求項 1 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

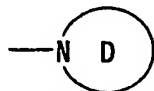
【請求項 3】 前記一般式 (1 a) において、C 環が、式

【化 5】



(式中、R¹は、ヒドロキシル基、C₁～C₆のアルコキシ基、ホルミル基、C₁～C₆のアルキルカルボニル基、C₁～C₆のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換のC₁～C₆のアルキルカルバモイル基、アミノ基、モノ又はジ置換のC₁～C₆のアルキルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルコキシカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、オキシ基、6 員の芳香族複素環式基、又は式

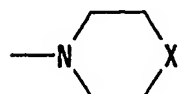
【化 6】



(式中、D 環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた 1～3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに 1 個または 2 個のオキシ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい 3～7 員の非芳香族複素環を示す。)) で表される請求項 2 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項 4】 前記一般式 (1 a) において、C 環が、式

【化 7】

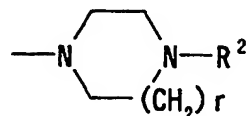


(式中、X は、-O- 又は -S(O)_q- を示し; q は 0、1 又は 2 を示す。)

で表される基を示す請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項5】 前記一般式(1a)において、C環が、式

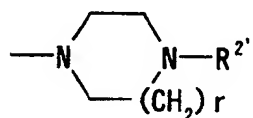
【化8】



(式中、 R^2 は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基又は $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し； r は1又は2を示す。)で表される基を示す請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項6】 前記一般式(1a)において、C環が、式

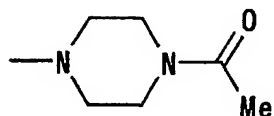
【化9】



(式中、 $R^{2'}$ は、アセチル基又はメチルスルホニル基を示し； r は1又は2を示す。)で表される請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項7】 前記一般式(1a)において、C環が、式

【化10】



である請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項8】 前記一般式(1a)において、 n が3である請求項7記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項9】 前記一般式(1)で表される化合物が、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ

－6H－ピリミド [4,5－b] [1, 5] オキサゾシンである請求項1記載の化合物。

【請求項10】 前記一般式(1)で表される化合物が、5－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－9－(1, 1－ジオキソチオモルホリン－4－イル)－7－(2－メチルフェニル)－6－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－6H－ピリミド [4,5－b] [1, 5] オキサゾシンである請求項1記載の化合物。

【請求項11】 前記一般式(1)で表される化合物が、9－(4－アセチルホモピペラジン－1－イル)－5－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－7－(2－メチルフェニル)－6－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－6H－ピリミド [4,5－b] [1, 5] オキサゾシンである請求項1記載の化合物。

【請求項12】 請求項1～11のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするタキニン受容体拮抗剤。

【請求項13】 請求項1～11のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするNK1受容体拮抗剤。

【請求項14】 請求項1～11のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤。

【請求項15】 請求項1～11のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤。

【請求項16】 請求項1～11のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするX線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤。

【請求項17】 請求項1～11のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミ

ジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する利用分野】

本発明はタキニン受容体拮抗作用を有する新規な縮合二環式ピリミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩及びその医薬用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

タキニン（サブスタンスP、ニューロキニンA、ニューロキニンB）は、神経ペプチドの総称であり、生体内に存在するそれぞれの受容体（ニューロキニン1（NK1）、ニューロキニン2（NK2）、ニューロキニン3（NK3））に結合することによって様々な生理活性を発現することが知られている。その中でサブスタンスPは、中枢及び末梢の一次知覚ニューロンの伝達物質として働く他、利尿亢進作用、神経細胞興奮作用、血管透過性亢進作用、血管拡張作用、平滑筋収縮作用、免疫作用等の生理活性を有し、種々の病態（頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、痛み、中枢神経系疾患等）に深く関与していると考えられている。従って、上記の様な種々の病態の予防及び治療薬として優れたタキニン受容体拮抗作用、特にNK1受容体拮抗作用を有し、かつ優れた安全性、薬効の持続性等を有する化合物の開発が望まれている。

【0003】

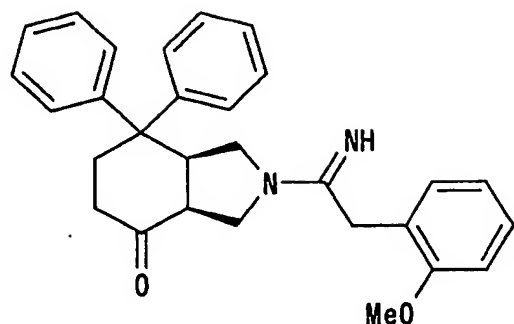
現在、NK1受容体拮抗作用を有する化合物として次の化合物等が開示されている。

【0004】

(1) EP-A-429366号明細書には式：

【0005】

【化11】



【0006】

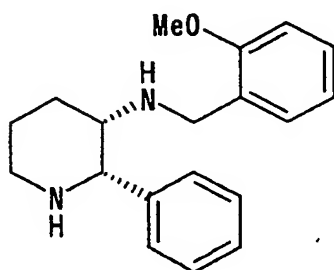
で表される化合物等が開示されている。

【0007】

(2) WO91/09844号明細書には式：

【0008】

【化12】



【0009】

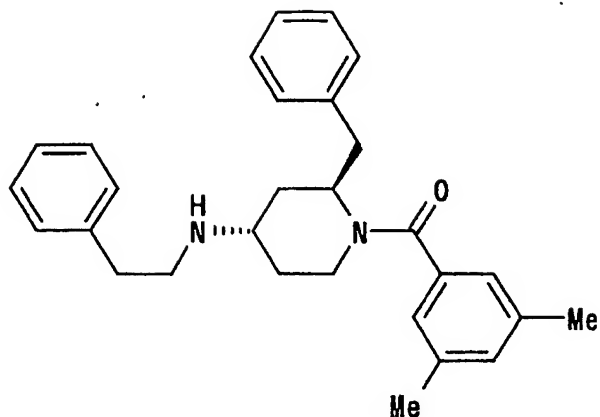
で表される化合物等が開示されている。

【0010】

(3) EP-A-532456号明細書には式：

【0011】

【化13】



【0012】

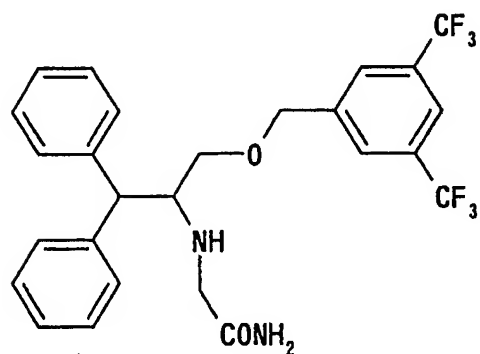
で表される化合物等が開示されている。

【0013】

(4) EP-A-522808号明細書には式：

【0014】

【化14】



【0015】

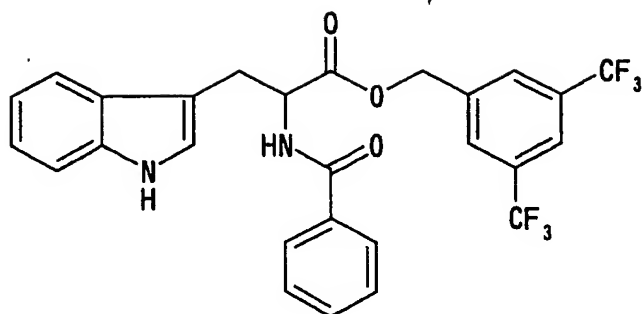
で表される化合物等が開示されている。

【0016】

(5) WO93/01169号明細書には式：

【0017】

【化15】



【0018】

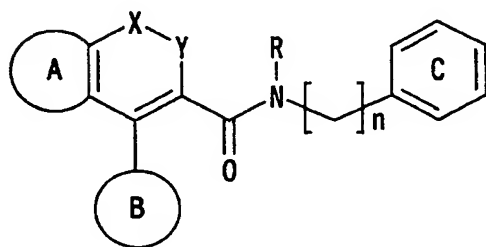
で表される化合物等が開示されている。

【0019】

(6) 特開平8-67678号公報には式：

【0020】

【化16】



【0021】

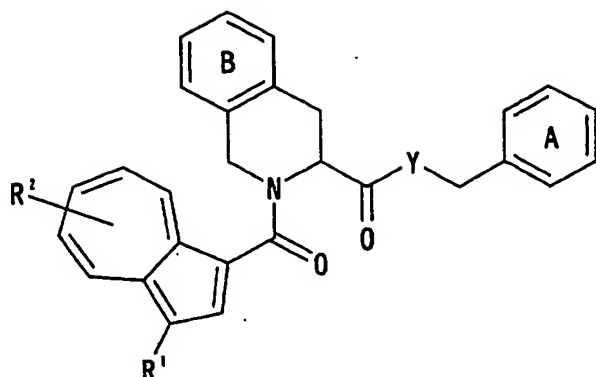
(式中、A環及びB環は、同素又は複素環で、その少なくとも一方が複素環；C環はベンゼン環；RはH又は炭化水素残基；X及びYの一方が $-NR^1-$ (R^1 はH又は炭化水素残基) 又は $-O-$ 、他方が $-CO-$ 又は $-CS-$ 、あるいは一方が $-N=$ 、他方が $=CR^2-$ (R^2 はH、ハロゲン、炭化水素残基、アミノ基又はヒドロキシル基)；nは1又は2を示す。) で表される化合物又はその塩が開示されている。

【0022】

(7) 特開平9-104674号公報には式：

【0023】

【化17】



【0024】

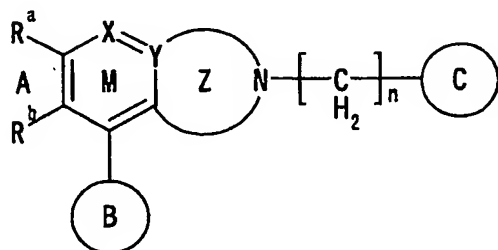
(式中、Xは水素原子又は酸素原子を、Yはアルキル化又はアシル化されていてもよい窒素原子又は酸素原子を、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、窒素原子を含むアルキル基、カルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル基を、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、水酸基を含む低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基を示す。又A環及びB環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。)で表される化合物が開示されている。

【0025】

(8) 特開平9-263587号公報には式：

【0026】

【化18】



【0027】

(式中、M環は、部分構造 $-X=Y<$ として $-N=C<$ 、 $-CO-N<$ 又は $-CS-N<$ を有する複素環； R^a 及び R^b は共に結合してA環を形成するか、ある

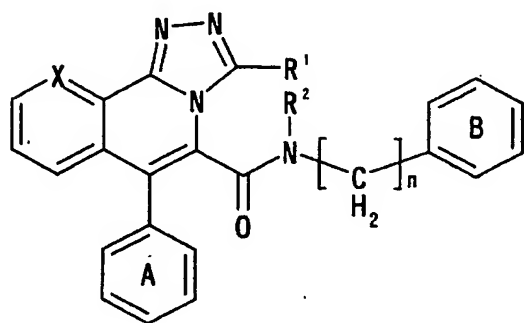
いは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；A環及びB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；Z環は置換されていてもよい環；及びnは1ないし6の整数を示す。）で表される化合物が開示されている。

【0028】

(9) 特開平11-246559号公報には式：

【0029】

【化19】



【0030】

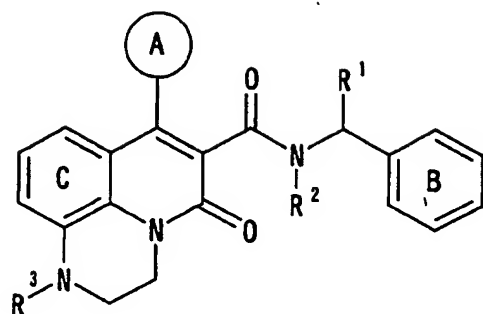
(式中、Xは窒素原子又はCH基；R¹は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基；R²は水素原子又は低級アルキル基；A環及びB環は同一又は異なって、置換基を有していてもよいベンゼン環；nは1又は2を示す。)で表される化合物が開示されている。

【0031】

(10) 特開2000-139834号公報には式：

【0032】

【化 20】



【0033】

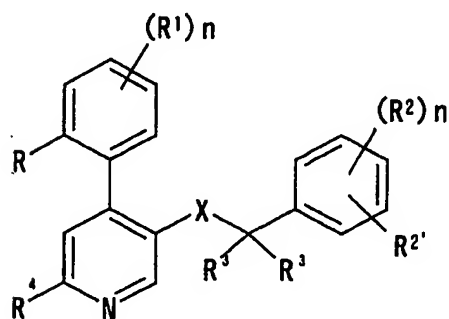
(式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって水素原子又は $C_1\sim C_6$ のアルキル基を示し、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ のアルキルカルボニル基、置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ のアルキルスルホニル基、置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ のアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基及びアルコキシカルボニル基を示し、A環はそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよい同素又は複素環を示し、B環は1～5個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し、C環は1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示す。）で表される化合物が開示されている。

【0034】

(11) 特開2000-247957号公報には式：

【0035】

【化 21】



【0036】

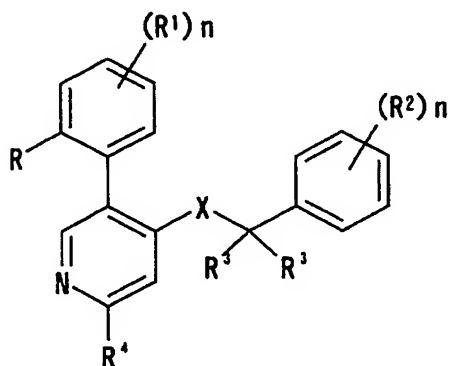
(式中、Rは水素原子など； R^1 は水素原子など； R^2 及び $R^{2'}$ は水素原子など； R^3 は水素原子など； R^4 は水素原子など； R^5 は水素原子など； R^6 は水素原子など；Xは $-C(O)N(R^5)-$ など；nは0～4の整数；mは1又は2を示す。)で表される化合物が開示されている。

【0037】

(12) WO0050401号明細書には式：

【0038】

【化22】



【0039】

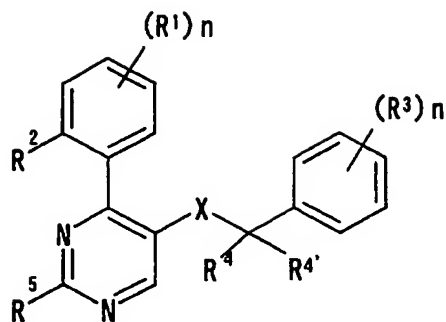
(式中、Rは水素原子など； R^1 は水素原子など； R^2 は水素原子など； R^3 は水素原子など； R^4 は水素原子など； R^5 は水素原子など； R^6 は水素原子など；Xは $-C(O)N(R^5)-$ など；nは0～4の整数；mは1又は2を示す。)で表される化合物が開示されている。

【0040】

(13) WO0073279号明細書には式：

【0041】

【化 2 3】



【0042】

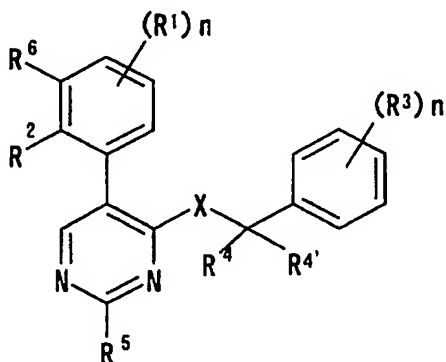
(式中、 R^1 は水素原子など； R^2 は水素原子など； R^3 は水素原子など； R^4 及び $R^{4'}$ は水素原子など； R^5 は低級アルキル基など； n は0～2の整数； X は $-C(O)N(R^{4'})-$ などを示す。)で表される化合物が開示されている。

【0043】

(14) WO0073278号明細書には式：

【0044】

【化 2 4】



【0045】

(式中、 R^1 は水素原子など； R^2 は水素原子など； R^3 は水素原子など； R^4 及び $R^{4'}$ は水素原子など； R^5 は低級アルキル基など； R^6 は水素原子など； n は0～2の整数； X は $-C(O)N(R^{4'})-$ などを示す。)で表される化合物が開示されている。

【0046】

【発明が解決しようとする課題】

現在、前記した種々の病態に対する予防又は治療薬として、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用（特にNK1受容体拮抗作用）を有し、かつ安全性、持続性、体内動態、薬理作用等の点からも十分に満足できる医薬品となり得る化合物は見出されていない。

【0047】

本発明の目的は、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用、特にNK1受容体拮抗作用を有する新規な化合物を見出し、タキキニン受容体が関与する種々の病態（頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、痛み、中枢神経系疾患等）に対する予防又は治療剤を提供することにある。

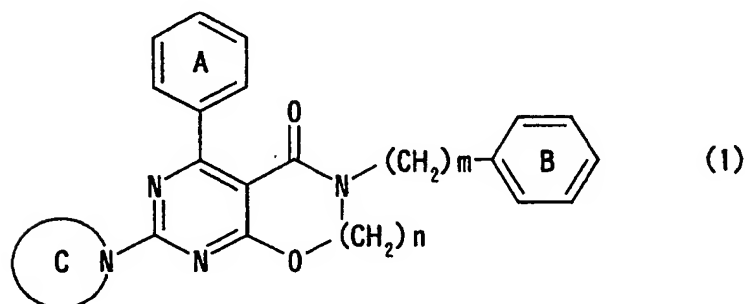
【0048】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、下記一般式（1）

【0049】

【化25】



【0050】

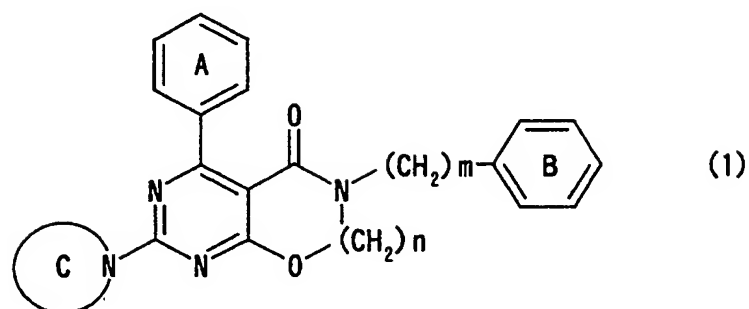
（式中、A環及びB環は、1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；C環は含窒素環を示し；mは1又は2を示し；nは2又は3を示す。）で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩がタキキニン受容体に対して優れた拮抗作用（特にNK1受容体拮抗作用）を有し、かつタキキニン介在性疾患の一つである排尿障害に対して、動物実験において優れた効果を示すことを見出し、これらに基づき本発明を完成した。

【0051】

即ち、本発明は、(I) 下記一般式 (1)

【0052】

【化26】



【0053】

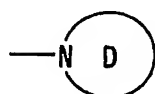
(式中、A環及びB環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ のアルキル基、或いは $C_1\sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；

C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環を示し；

さらに、C環は置換基（ $C_1\sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシル基、 $C_1\sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1\sim C_6$ のアルコシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1\sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1\sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1\sim C_6$ のアルコシカルボニルアミノ基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

【0054】

【化27】



【0055】

(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～

3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに 1 個または 2 個のオキソ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい 3～7 員の非芳香族複素環を示す。) の中から選ばれた置換基) を有していてもよく;

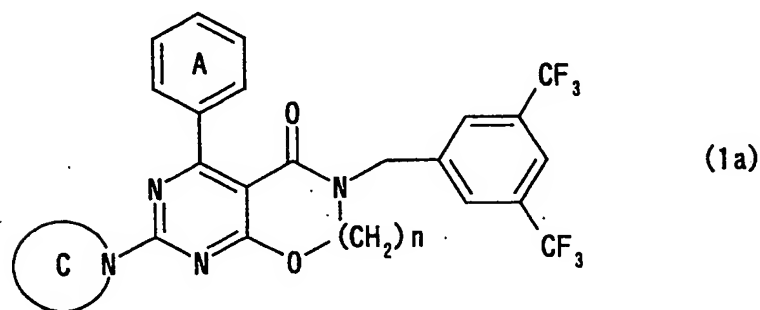
m は 1 又は 2 を示し; n は 2 又は 3 を示す。) で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

【0056】

(II) 下記一般式 (1a)

【0057】

【化 28】



【0058】

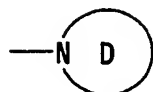
(式中、A 環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、或いは $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた 1～3 個の置換基 (隣接する 2 個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい) を有していてもよいベンゼン環を示し;

C 環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた 1～3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～7 員の含窒素環を示し;

さらに、C 環は置換基 ($C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6 員の芳香族複素環式基、又は式

【0059】

【化29】



【0060】

(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキシ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)の中から選ばれた置換基)を有していてもよく;

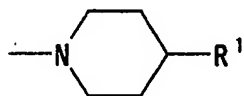
nは2又は3を示す。)で表される前記(I)記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

【0061】

(III) 前記一般式(1a)において、C環が、式

【0062】

【化30】

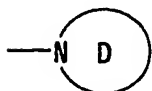


【0063】

(式中、R¹は、ヒドロキシ基、C₁～C₆のアルコキシ基、ホルミル基、C₁～C₆のアルキルカルボニル基、C₁～C₆のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換のC₁～C₆のアルキルカルバモイル基、アミノ基、モノ又はジ置換のC₁～C₆のアルキルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルコキシカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、オキシ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

【0064】

【化31】



【0065】

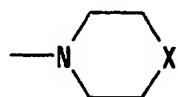
(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキシ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。))
で表される前記(II)記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

【0066】

(IV) 前記一般式(1a)において、C環が、式

【0067】

【化32】

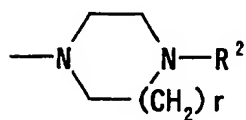


【0068】

(式中、Xは、 $-O-$ 又は $-S(O)_q-$ を示し；qは0、1又は2を示す。) で表される基を示す前記(II)記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、
(V) 前記一般式(1a)において、C環が、式

【0069】

【化33】



【0070】

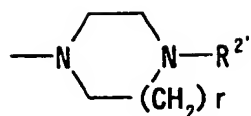
(式中、 R^2 は、水素原子、 $C_1\sim C_6$ のアルキル基、ホルミル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1\sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1\sim C_6$ のアルキルカルバモイル基又は $C_1\sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し；rは1又は2を示す。) で表される基を示す前記(II)記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

【0071】

(VI) 前記一般式(1a)において、C環が、式

【0072】

【化34】



【0073】

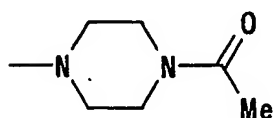
(式中、 $R^{2'}$ は、アセチル基又はメチルスルホニル基を示し； r は1又は2を示す。) で表される前記 (II) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩

【0074】

(VII) 前記一般式 (1a) において、C環が、式

【0075】

【化35】



【0076】

である前記 (II) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

【0077】

(VIII) 前記一般式 (1a) において、 n が3である前記 (VII) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

【0078】

(IX) 前記一般式 (1) で表される化合物が、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンである前記 (I) 記載の化合物、

【0079】

(X) 前記一般式 (1) で表される化合物が、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-

7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンである前記(I)記載の化合物、

【0080】

(XI) 前記一般式(1)で表される化合物が、9-(4-アセチルホモピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンである前記(I)記載の化合物、

【0081】

(XII) 前記(I)～(XI)のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤、

【0082】

(XIII) 前記(I)～(XI)のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするNK1受容体拮抗剤、

【0083】

(XIV) 前記(I)～(XI)のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤、

【0084】

(XV) 前記(I)～(XI)のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤、

【0085】

(XVI) 前記(I)～(XI)のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするX線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、

【0086】

(XVII) 前記 (I) ~ (XI) のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤に関する。

【0087】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明を詳細に説明する。

【0088】

A環及びB環について

前記式 (1) 中、A環及びB環は同一又は異なって、1~3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示す。A環及びB環の置換基は、環のうち置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、その個数は1~3個程度であっても良い。また、隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい。A環及びB環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基が挙げられる。

【0089】

ここで、「ハロゲン原子」には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。

【0090】

「ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、ヨードメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられる。

【0091】

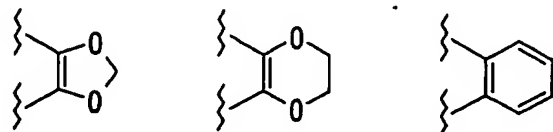
「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

【0092】

「隣接する2個の置換基が結合して互いに形成していてもよい環」には

【0093】

【化36】



【0094】

等が挙げられる。

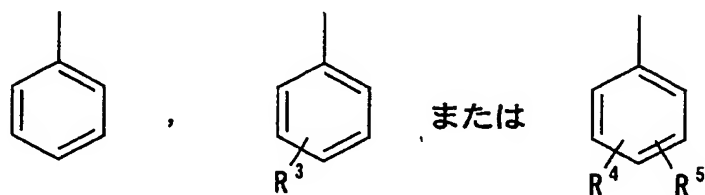
【0095】

A環について

好ましいA環としては、例えば、式

【0096】

【化37】



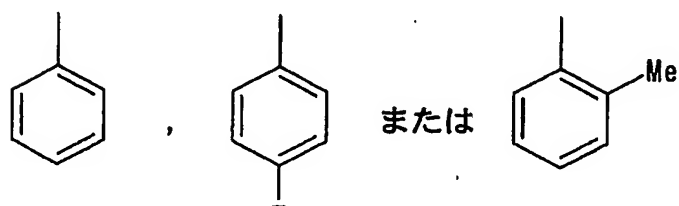
【0097】

(式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、同一または異なって、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基等を示す。) が挙げられる。

更に好ましいA環としては、式

【0098】

【化38】



【0099】

が挙げられる。

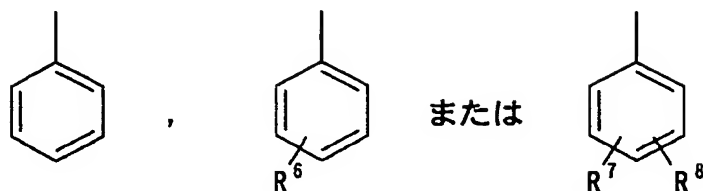
【0100】

B環について

好ましいB環としては、例えば、式

【0101】

【化39】



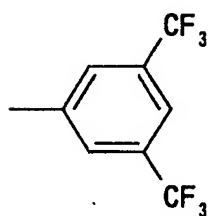
【0102】

(式中、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同一または異なって、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基等を示す。) が挙げられる。

更に好ましいB環としては、式

【0103】

【化40】



【0104】

が挙げられる。

【0105】

C環について

C環は、置換基を有していてもよく、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環を示す。前記「窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1

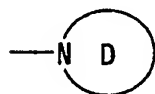
～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環」には、例えば、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5員の芳香族複素環（例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール環など）、或いは、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペリジン、ホモピペラジン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール環など）などが含まれる。

【0106】

「C環が有していてもよい置換基」としては、例えば、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

【0107】

【化41】



【0108】

（式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～

3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)で表される基等が挙げられる。

【0109】

ここで、「 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

【0110】

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

【0111】

「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基」としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。

【0112】

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコシカルボニル基」としては、メトシカルボニル基、エトシカルボニル基、イソプロポシカルボニル基、tert-ブトシカルボニル基等が挙げられる。

【0113】

「モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基」としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基、ジブチルカルバモイル基、ジヘキシルカルバモイル基等が挙げられる。

【0114】

「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基等が挙げられる。

【0115】

「モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基」としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、 α -ブチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等が挙げられる。

【0116】

「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基」としては、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等が挙げられる。

【0117】

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基」としては、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、 α -ブトキシカルボニルアミノ基、ヘキシルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

【0118】

「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基」としては、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0119】

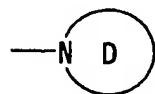
「6員の芳香族複素環式基」としては、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基等が挙げられる。

【0120】

「式

【0121】

【化42】



【0122】

(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキシ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)で

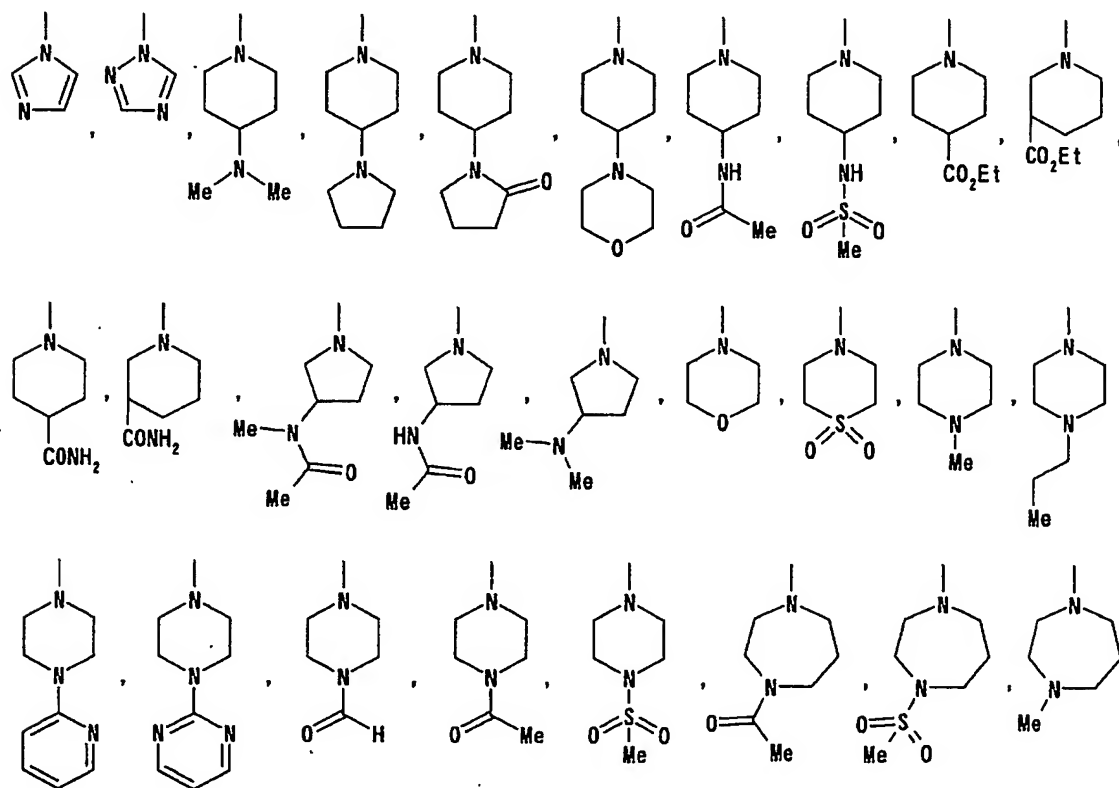
表される基」としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基、ホモピペラジノ基、2-オキソピロリジノ基、3-オキソモルホリノ基、2-オキソモルホリノ基等が挙げられる。

【0123】

好ましいC環として、例えば、式

【0124】

【化43】

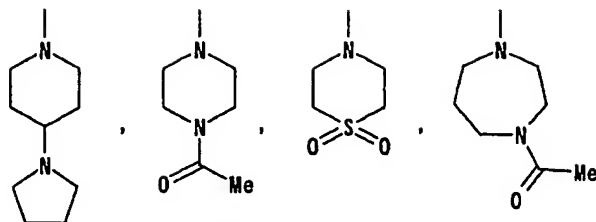


【0125】

等が挙げられる。更に好ましいC環として、例えば、式

【0126】

【化 4 4】

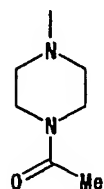


【0127】

等が挙げられる。特にC環が、式

【0128】

【化 4 5】



【0129】

であるのが好ましい。

【0130】

mについて

mは1又は2を示し、1であるのが好ましい。

【0131】

nについて

nは2又は3を示し、3であるのが好ましい。

【0132】

本発明の好ましい化合物として、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン、

【0133】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-フルオロ

フェニル) - 9 - (モルホリン-4-イル) - 6 - オキソ-2, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0134】

5 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2-メチルフ
ェニル) - 9 - (モルホリン-4-イル) - 6 - オキソ-2, 3, 4, 5-テト
ラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0135】

5 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2-クロロフ
ェニル) - 9 - (モルホリン-4-イル) - 6 - オキソ-2, 3, 4, 5-テト
ラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0136】

5 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (4-フルオロ
フェニル) - 9 - (モルホリン-4-イル) - 6 - オキソ-2, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0137】

5 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2, 4-ジフ
ルオロフェニル) - 9 - (モルホリン-4-イル) - 6 - オキソ-2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0138】

5 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (4-メトキシ
フェニル) - 9 - (モルホリン-4-イル) - 6 - オキソ-2, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0139】

5 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2, 4-ジメ
トキシフェニル) - 9 - (モルホリン-4-イル) - 6 - オキソ-2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0140】

5 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - [4- (ジメチ
ルアミノ) フェニル] - 9 - (モルホリン-4-イル) - 6 - オキソ-2, 3,

4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン

【0141】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0142】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-オキソ-7-フェニル-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0143】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0144】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0145】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0146】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]

ル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5]
] オキサゾシン、

【0147】

9- (4-アセチルピペラジン-1-イル) - 5- [3, 5-ビス (トリフル
オロメチル) ベンジル] - 7- (2-メチルフェニル) - 6-オキソ-2, 3,
4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン

【0148】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 9- (4-ホルミル
ピペラジン-1-イル) - 7- (2-メチルフェニル) - 6-オキソ-2, 3,
4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン

【0149】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 9- (イミダゾール
-1-イル) - 7- (2-メチルフェニル) - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0150】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7- (2-メチルフ
ェニル) - 6-オキソ-9- (1, 2, 4-テトラゾール-1-イル) - 2, 3
, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシ
ン、

【0151】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 9- (1, 1-ジオ
キソチオモルホリン-4-イル) - 7- (2-メチルフェニル) - 6-オキソ-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキ
サゾシン、

【0152】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 9- [3- (エトキ
シカルボニル) ピペリジン-1-イル] - 7- (2-メチルフェニル) - 6-オ

キソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]
] オキサゾシン、

【0153】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]
] オキサゾシン、

【0154】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(3-カルバモイルピペリジン-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5] オキサゾシン、

【0155】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(4-カルバモイルピペリジン-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5] オキサゾシン、

【0156】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5] オキサゾシン、

【0157】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5] オキサゾシン、

【0158】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(アセチ

ルアミノ) ピロリジン-1-イル] -7- (2-メチルフェニル) -6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4,5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0159】

9- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -7- (4-フルオロフェニル) -6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4,5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0160】

9- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -7- (2-メトキシフェニル) -6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4,5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0161】

9- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4,5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0162】

9- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -7- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4,5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0163】

8- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6- (2-メチルフェニル) -5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミド [5,4-f] [1, 4] オキサゼピン、

【0164】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -7- (2-メチルフェニル) -6-オキソ-9- [4- (2-オキソピロリジン-1-イル) ピペリ

ジン-1-イル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0165】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7- (2-メチルフェニル) - 9- [4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0166】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 9- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 7- (2-メチルフェニル) - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0167】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7- (2-メチルフェニル) - 6-オキソ-9- [4- (ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0168】

9- [4- (アセチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7- (2-メチルフェニル) - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0169】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 9- [4- (メチルスルホニルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 7- (2-メチルフェニル) - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン、

【0170】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 9- [4- (メチル

スルホニル) ピペラジン-1-イル] -7- (2-メチルフェニル) -6-オキ
 ソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5]
 オキサゾシン、

【0171】

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -9- [4- (メチル
 スルホニル) ホモピペラジン-1-イル] -7- (2-メチルフェニル) -6-
 オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1,
 5] オキサゾシン、

【0172】

9- (4-アセチルホモピペラジン-1-イル) -5- [3, 5-ビス (トリ
 フルオロメチル) ベンジル] -7- (2-メチルフェニル) -6-オキソ-2,
 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾ
 シン、

【0173】

9- [3- (アセチルアミノ) -3-メチルピロリジン-1-イル] -5- [
 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -7- (2-メチルフェニル)
 -6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b]
 [1, 5] オキサゾシン等が例示できる。

【0174】

塩について

本発明化合物が塩を形成する場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸
 、又は酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエ
 ン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸
 、パルミチン酸等の有機酸との薬学上許容な塩が例示できる。

【0175】

さらに本発明化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在すること
 ある。上記に具体的に記載した好ましい化合物を含めて、前記一般式(1)で表
 される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩が形成する任意の水和物及び溶媒
 和物は、いずれも本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成し得る溶媒として

は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。

【0176】

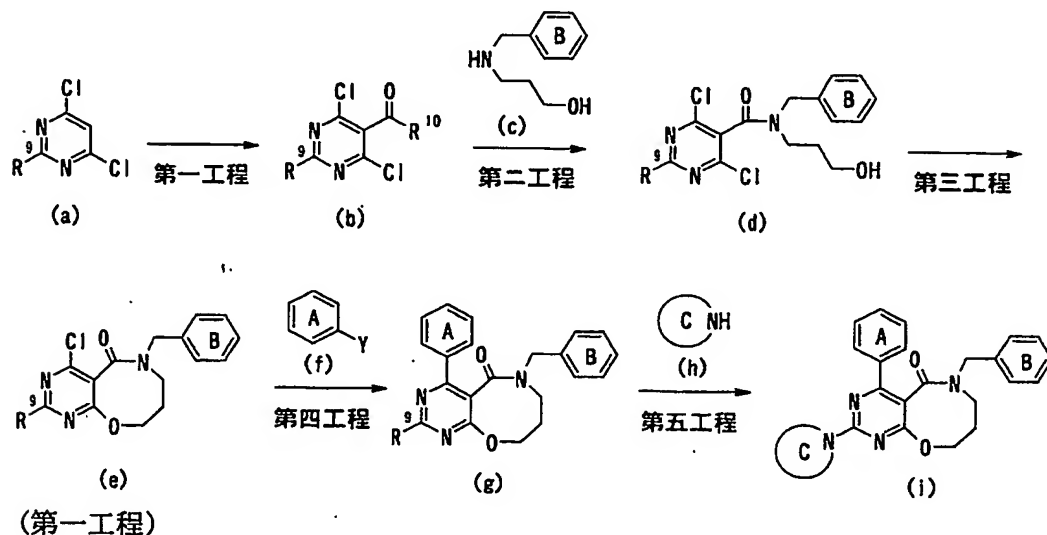
本発明化合物又はその塩には、ラセミ体の他に光学活性体、立体異性体又は回転異性体も含まれる。

【0177】

本発明化合物は、種々の合成法によって製造することができる。次に、本発明化合物及びその塩の代表的な製造法について説明する。

【0178】

【化46】



【0179】

(第一工程)

本工程は、化合物 (a) (R^9 は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルチオ基、アリールチオ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基等の第五工程における脱離基を示すか、或いはC環を示す (C環は前記に同じ)) にカルボニル基を導入して化合物 (b) (R^9 は前記に同じであり、 R^{10} はヒドロキシル基、ハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ベンジルオキシ基等を示す。) を製造する工程である。本工程は、化合物 (a) を塩基で処理した後、

カルボニル源となる化合物を反応させることにより、化合物（b）を製造することができる。本工程に用いられる塩基には、例えばリチウムジイソプロピルアミド等のかさ高い強塩基が例示できる。反応は -100°C ～ 20°C で実施でき、 -100°C ～ -50°C で行うのが好ましい。本工程で用いられるカルボニル源としては、カルボン酸のハライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステル、酸無水物、オルトエステル或いは二酸化炭素等が例示できる。例えば R^{10} がヒドロキシル基の場合には、前記塩基で処理した後、二酸化炭素をカルボニル源として用い、適当な酸（塩酸等）で反応終了させることにより実施することができる。

【0180】

（第二工程）

本工程は、化合物（b）（ R^9 及び R^{10} は前記に同じ。）と化合物（c）（B環は前記に同じ。）を縮合させて、化合物（d）（ R^9 及びB環は前記に同じ。）を製造する工程である。本工程の縮合反応において R^{10} がヒドロキシル基の場合に用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、3-エチル-1-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDCI）又はジメチルイミダゾリニウムクロライド（DMC）等が挙げられ、これらは固体状又は適当な溶媒に溶かした溶液として添加される。本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム等のアルカリ炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザピシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン又は1,8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン等の3級アミン類が例示できる。本縮合反応に用いる溶媒としては反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン等が用いられる。本縮合反応は -20°C から 80°C で実施することができる。本工程の縮合反応において R^{10} がハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基等で表されるカルボン酸のハライド、カルボン酸のイミ

ダゾリド、カルボン酸の活性エステルの場合では、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下、又は非存在下でN、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で30分から48時間処理することにより実施することができる。本工程の縮合反応において R^{10} が $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基、ベンジルオキシ基等のエステル残基の場合、トリメチルアルミニウム又はテトライソプロポキシチタン等の存在下又は非存在下で、あるいはp-トルエンスルホン酸等、又はナトリウムメトキシド、カリウム-tert-ブトキシド、水素化ナトリウム等の酸又は塩基触媒の存在下又は非存在下でN、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、メシチレン、ピリジン、キノリン、ジクロロメタン等の溶媒中で $15 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で30分から48時間処理することにより実施することができる。

【0181】

(第三工程)

本工程は、化合物(d) (R^9 及びB環は前記に同じ。)を環化して化合物(e) (R^9 及びB環は前記に同じ。)を製造する工程である。本工程は、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等の有機塩基または水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム等の無機塩基の存在下又は非存在下でN、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、メシチレン、ピリジン、キノリン、ジクロロメタン等の溶媒中で $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で30分から48時間処理することにより実施することができる。

【0182】

(第四工程)

本工程は、化合物(e) (R^9 及びB環は前記に同じ。)と化合物(f) (A環は前記に同じ。Yはハロゲン原子、 OSO_2R^{11} (R^{11} はハロゲン原子で置換されていても良い $C_1\sim C_6$ のアルキル基)、 $B(R^{12})_2$ (R^{12} は水酸基、 $C_1\sim C_6$ のアルキル基または $C_1\sim C_6$ のアルコキシ基または R^{12} は互いに結合して環を形成していても良い。))、Li、MgBrまたはZnClを示す。)をパラジウム又はニッケル錯体等の遷移金属触媒下におけるクロスカップリング反応、或いはグリニャール反応により、化合物(g) (R^9 、A環及びB環は前記に同じ)を製造する工程である。本反応は、反応に関与しない不活性な溶媒を用いて行うことが好ましく、例えばN、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、エタノール又は水等が例示できる。これらの溶媒は単独であるいは任意の比で混合して用いられる。本反応に用いられるパラジウム錯体としては、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、アセチルアセトナトパラジウム又はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が例示できる。本反応に用いられるニッケル錯体としては、ビス(アセチルアセトナト)ニッケル、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル又はテトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル等が例示できる。これらのパラジウム又はニッケル錯体は、化合物(e)に対して0.001~1当量、好適には0.01~0.1当量の範囲で用いられる。本反応においてパラジウム又はニッケル錯体に対するリガンドを用いる場合には、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-2-フリルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン又は2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル等が例示できる。これらのリガンドは、パラジウム又はニッケル錯体に対して0.2~5当量、好適には0.3~3当量の範囲で用いられる。本反応は適当な塩基の存在下に行うことが好ましく、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が例示できる。これらの塩基は化合物(

e) に対して1～20当量、好適には2～10当量の範囲で用いられる。本工程のクロスカップリング反応は、15～150℃、好適には50～120℃で30分～24時間処理することにより実施することができる。

【0183】

(第五工程)

本工程は、化合物(g) (R^9 、A環及びB環は前記に同じ)と化合物(h)を反応させて、化合物(i) (A環及びB環は前記に同じ)を製造する工程である(本工程は、 R^9 がC環を示す場合は省略される。)。本反応は、化合物(h)を化合物(g)に対して1～20当量用いて塩基の存在下あるいは非存在下で80～200℃、好適には100～150℃で30分～24時間処理することにより実施することができる。塩基を用いる場合、適当な塩基として例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、N、N-ジメチルアニリン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が例示できる。溶媒を用いる場合には、反応に関与しない不活性な溶媒、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、キシレン、トルエン、エタノール又は水等が用いられる。

【0184】

本発明化合物(1)は通常分離手段(例えば抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)によって単離、精製することができる。又、得られた化合物が塩を形成する様な場合には、通常の方法あるいはそれに準ずる方法(例えば中和等)によって各種の塩を製造することができる。

【0185】

本発明化合物(1)もしくはその塩は、タキキニン受容体拮抗剤、NK1受容体拮抗剤、頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤、X線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、X線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病

、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤として有用である。

【0186】

本発明化合物（１）もしくはその塩は、単独で、または一種以上の製剤上許容される補助剤と共に医薬組成物として用いることができ、薬理学上許容される担体、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルク、ステアリン酸等）、結合剤（例えば、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、アルギン酸等）、崩壊剤（例えば、タルク、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）、希釈剤（例えば、生理食塩水、グルコース、マンニトール、ラクトース等の水溶液等）等と混合し、通常の方法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、アンプル剤又は注射剤等の形態で経口的又は非経口的に投与することができる。投与量は本発明化合物（１）又はその塩の種類、投与ルート、患者の年齢、症状等により異なるが、例えば人を含む哺乳動物に対して本発明化合物（１）又はその塩として $0.0001 \sim 300 \text{ mg/kg}$ ／日である。投与は例えば１日１回又は数回に分割して投与する。

【0187】

【実施例】

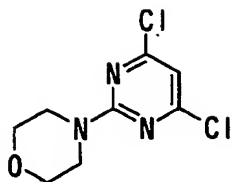
以下、試験例、実施例および参考例に基づいて本発明をより詳細に説明する。また、本発明化合物（１）の製造に用いる原料化合物の中にも新規化合物が含まれているので、原料化合物の製造例についても参考例として説明する。本発明化合物は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させても良い。

【0188】

<参考例１>

【0189】

【化 4 7】



【0190】

2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン (2.46 g) に、2-ブロモエチルエーテル (3.65 g)、炭酸カリウム (8.29 g) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (75 mL) を加えて、3 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) にて精製すると、4, 6-ジクロロ-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジンが得られた (985 mg, 28%)。

MS(EI) m/z: 233 (M^+)HRMS(EI): $C_8H_9Cl_2N_3O$ として計算値: 233.0123

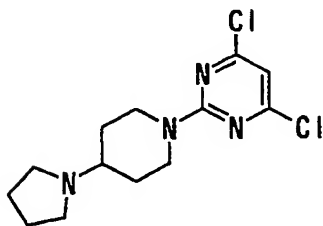
実測値: 233.0152

【0191】

<参考例 2>

【0192】

【化 4 8】



【0193】

4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン (2.01 g) に 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン (3.3 mL) を加えて、室温で 1 時間攪拌した後、シアナミド (1.10 g) 及び n-ブタノール (20 mL) を加えて 120℃ で 3 時間攪

拌した。溶媒を留去すると、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシアミジン塩酸塩(3.00g、99%)が得られた。続いて、金属ナトリウム(550mg)をエタノール(30mL)に溶解して、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシアミジン塩酸塩(2.80g)及びマロン酸ジエチル(1.93g)を加えて5時間加熱還流した。反応液を冷却後、3mol/L塩化水素-酢酸エチル(5mL)を加えてpH=1とした。溶媒を留去して得られた残渣にオキシ塩化リン(70mL)を加えて2時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣に水を加えて炭酸水素ナトリウムを加えてpH=10とした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=3:1)にて精製すると、4,6-ジクロロ-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミジンが得られた(787mg、22%)。

MS(EI)m/z:300(M⁺)

HRMS(EI):C₁₃H₁₈Cl₂N₄として計算値:300.0909

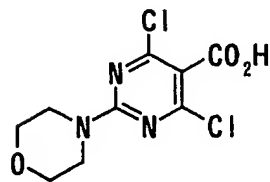
実測値:300.0923

【0194】

<参考例3>

【0195】

【化49】



【0196】

リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(ジイソプロピルアミン(0.7mL)をテトラヒドロフラン(10mL)で希釈して、-20℃においてn-ブチルリチウム(3.1mL、1.6mol/Lヘキサン溶液)を加えた後、-20℃で1時間攪拌して調整した。)に、4,6-ジクロロ-2-

モルホリン-4-イル) ピリミジン (953 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を -78°C で加えた後、4 時間攪拌した。反応液に炭酸ガスを 10 分間バブリングした後、水を加えて室温まで昇温した。2 mol/L 塩酸 (8 mL) を加えて $\text{pH} = 1$ とした後、酢酸エチルで抽出して、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄すると、4, 6-ジクロロ-2-(モルホリン-4-イル) ピリミジン-5-カルボン酸が得られた (1.15 g、100%)。

MS(EI) m/z : 277 (M^+)

HRMS(EI): $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ として計算値: 277.0021

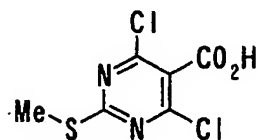
実測値: 277.0038

【0197】

<参考例 4>

【0198】

【化 50】



【0199】

参考例 3 と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ) ピリミジン (2.70 g) から、4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸が得られた (1.93 g、58%)。

MS(EI) m/z : 238 (M^+)

HRMS(EI): $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として計算値: 237.9371

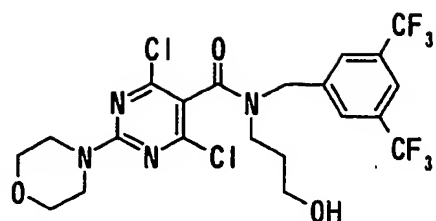
実測値: 237.9383

【0200】

<参考例 5>

【0201】

【化 51】



【0202】

塩化チオニル（3 mL）に4, 6-ジクロロ-2-（モルホリン-4-イル）ピリミジン-5-カルボン酸（参考例3の化合物；1. 10 g）及びN, N-ジメチルホルムアミド（3 滴）を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧留去して黄色残渣が得られた。

【0203】

3-（3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジルアミノ）プロパノール（特開平9-263585に記載の方法により調整した；1. 25 g）及びトリエチルアミン（1. 7 mL）をテトラヒドロフラン（40 mL）に溶かし、上記黄色残渣のテトラヒドロフラン（4 mL）溶液を氷冷下で加えて、更に1時間攪拌後、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）にて精製すると、N-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕-4, 6-ジクロロ-2-（モルホリン-4-イル）ピリミジン-5-カルボン酸アミドが得られた（1. 83 g、82%）。

MS(FAB⁺)_{m/z}:561(M+H⁺)

HRMS(FAB⁺):C₂₁H₂₁Cl₂F₆N₄O₃として計算値:561.0895

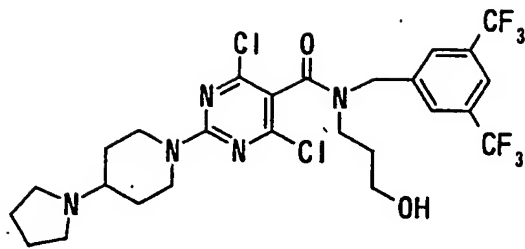
実測値:561.0897

【0204】

<参考例6>

【0205】

【化 5 2】



【0206】

参考例 3 と同様の方法、続いて参考例 5 と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-2-[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリミジン (参考例 2 の化合物; 787 mg) から N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル]-4, 6-ジクロロ-2-[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリミジン-5-カルボン酸アミドが得られた (1.30 g、79%)。

MS(FAB⁺) m/z: 628 (M+H⁺)

HRMS(FAB⁺): C₂₆H₃₀Cl₂F₆N₅O₂ として計算値: 628.1681

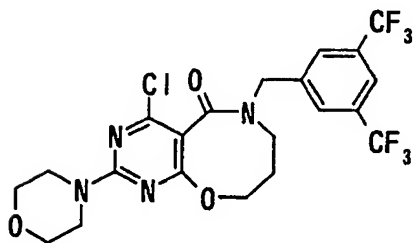
実測値: 628.1658

【0207】

<参考例 7>

【0208】

【化 5 3】



【0209】

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル]-4, 6-ジクロロ-2-(モルホリン-4-イル) ピリミジン-5-カルボン酸アミド (参考例 5 の化合物; 1.77 g) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、水素化ナト

リウム (150 mg、60% オイル懸濁) を加えて3時間加熱還流した。冷却後、水を加えた後、酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) にて精製すると、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた (1.17 g、71%)。

MS(EI)m/z:524(M⁺)

HRMS(EI):C₂₁H₁₉ClF₆N₄O₃として計算値:524.1050

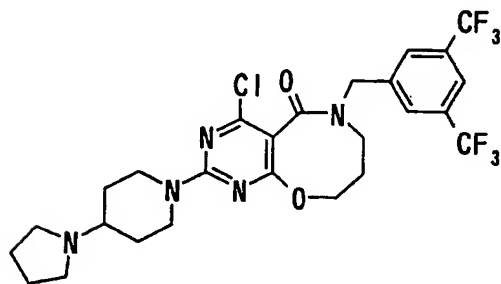
実測値:524.1030

【0210】

<参考例8>

【0211】

【化54】



【0212】

参考例7と同様の方法により、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,6-ジクロロ-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-5-カルボン酸アミド (参考例6の化合物; 1.23 g) から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた (180 mg、16%)。

MS(EI)m/z:591(M⁺)

HRMS(EI): $C_{26}H_{28}ClF_6N_5O_2$ として計算値:591.1836

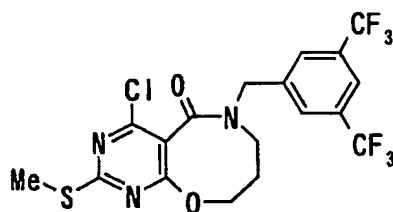
実測値:591.1826

【0213】

<参考例9>

【0214】

【化55】



【0215】

塩化チオニル (40 mL) に4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸 (参考例4の化合物; 14.0 g) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (3滴) を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧留去して黄色残渣が得られた。

3-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)プロパノール (18.5 g) 及びトリエチルアミン (40 mL) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶かし、上記黄色残渣のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液を氷冷下で加えて、更に1時間攪拌後、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、1 mol/L塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた褐色残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) に溶解し、炭酸カリウム (24.3 g) を加えて80℃で1時間攪拌した。反応液を冷却して、酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) にて精製すると、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた (17.8 g, 63%)。

MS(EI) m/z :485(M^+)

HRMS(EI): $C_{18}H_{14}ClF_6N_3O_2S$ として計算値:485.0399

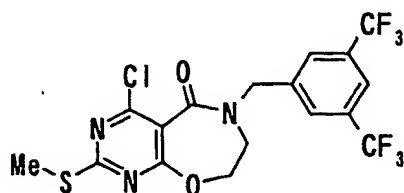
実測値:485.0358

【 0 2 1 6 】

<参考例 1 0>

【 0 2 1 7 】

【化 5 6】



【 0 2 1 8 】

参考例 9 と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸(参考例 4 の化合物; 5. 0 0 g) 及び 2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)エタノール(特開平 9-2 6 3 5 8 5 に記載の方法により調整した; 6. 3 0 g) から、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-クロロ-8-(メチルチオ)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミド[5, 4-f][1, 4]オキサゼピンが得られた(5. 1 5 g、5 2%)。

MS(EI) m/z :471(M^+)

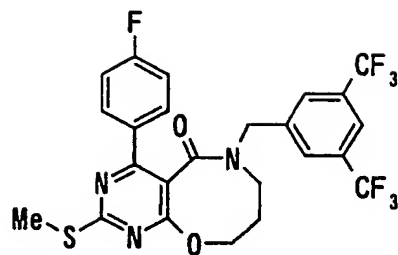
HRMS(EI): $C_{17}H_{12}ClF_6N_3O_2S$ として計算値:471.0243

実測値:471.0236

<参考例 1 1>

【 0 2 1 9 】

【化 57】



【0220】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例9の化合物; 1.12g)に4-フルオロフェニルボロン酸(387mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(133mg)、トルエン(10ml)、1, 4-ジオキサン(5ml)及び2mol/L炭酸ナトリウム水溶液(10ml)を加えてアルゴン気流下で6時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)にて精製すると、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(1.22g、97%)。

MS(EI)m/z:545(M⁺)HRMS(EI):C₂₄H₁₈F₇N₃O₂Sとして計算値:545.1008

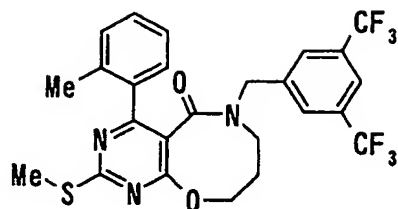
実測値:545.1017

【0221】

<参考例12>

【0222】

【化 58】



【0223】

参考例11と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例9の化合物; 4.86g)及び2-メチルフェニルボロン酸(1.64g)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(5.12g、95%)。

MS(EI) m/z :541(M^+)HRMS(EI): $C_{25}H_{21}F_6N_3O_2S$ として計算値:541.1259

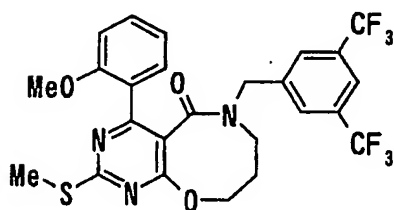
実測値:541.1241

【0224】

<参考例13>

【0225】

【化 59】



【0226】

参考例11と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例

9の化合物；1.95g）及び2-メトキシフェニルボロン酸（730mg）から、5-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-7-（2-メトキシフェニル）-9-（メチルチオ）-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた（1.96g、88%）。

MS(EI)m/z:557(M⁺)

HRMS(EI):C₂₅H₂₁F₆N₃O₃Sとして計算値:557.1208

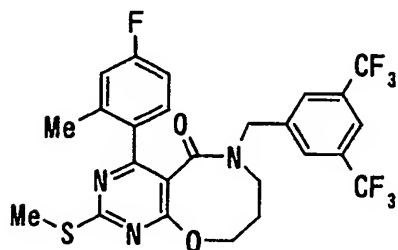
実測値:557.1216

【0227】

<参考例14>

【0228】

【化60】



【0229】

参考例11と同様の方法により、5-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-7-クロロ-9-（メチルチオ）-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン（参考例9の化合物；1.22g）及び4-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸（464mg）から、5-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-7-（4-フルオロ-2-メチルフェニル）-9-（メチルチオ）-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた（1.35g、96%）。

MS(EI)m/z:559(M⁺)

HRMS(EI):C₂₅H₂₀F₇N₃O₂Sとして計算値:559.1164

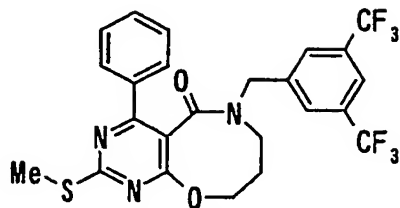
実測値:559.1176

【0230】

<参考例15>

【0231】

【化61】



【0232】

参考例11と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例9の化合物; 2.43g)及びフェニルボロン酸(732mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-フェニル-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(2.28g、86%)。

MS(EI)m/z:527(M⁺)HRMS(EI):C₂₄H₁₉F₆N₃O₂Sとして計算値:527.1102

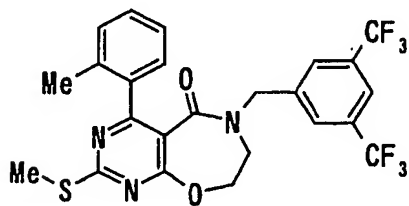
実測値:527.1130

【0233】

<参考例16>

【0234】

【化62】



【0235】

参考例11と同様の方法により、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(2.28g、86%)。

ベンジル] - 6 - クロロ - 8 - (メチルチオ) - 5 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン (参考例 10 の化合物; 2.36 g) 及び 2 - メチルフェニルボロン酸 (816 mg) から、4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - (2 - メチルフェニル) - 8 - (メチルチオ) - 5 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリミド [5, 4 - f] [1, 4] オキサゼピンが得られた (2.13 g, 81%)。

MS(EI) m/z : 527 (M^+)

HRMS(EI): $C_{24}H_{19}F_6N_3O_2S$ として計算値: 527.1102

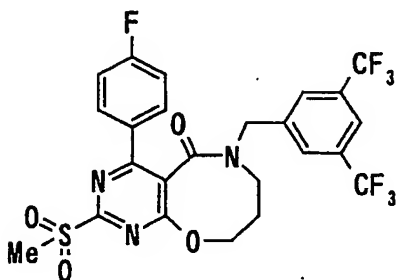
実測値: 527.1130

【0236】

<参考例 17>

【0237】

【化 63】



【0238】

5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 9 - (メチルチオ) - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 5] オキサゾシン (参考例 11 の化合物; 1.15 g) をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解して、氷冷しながら 3 - クロロ過安息香酸 (1.09 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 2 : 1) にて精製すると、5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 9 - (メチルス

ルホニル) - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (990 mg、81%)。

MS(EI) m/z : 577 (M^+)

HRMS(EI): $C_{24}H_{18}F_7N_3O_4S$ として計算値: 577.0906

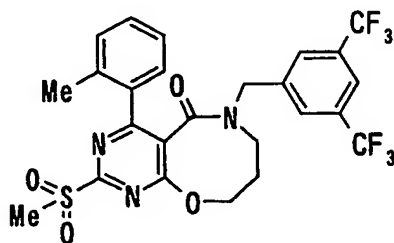
実測値: 577.0898

【0239】

<参考例 18>

【0240】

【化 64】



【0241】

参考例 17 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 7-(2-メチルフェニル) - 9-(メチルチオ) - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン (参考例 12 の化合物; 4.50 g) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 7-(2-メチルフェニル) - 9-(メチルスルホニル) - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (4.98 g、100%)。

MS(EI) m/z : 573 (M^+)

HRMS(EI): $C_{25}H_{21}F_6N_3O_4S$ として計算値: 573.1157

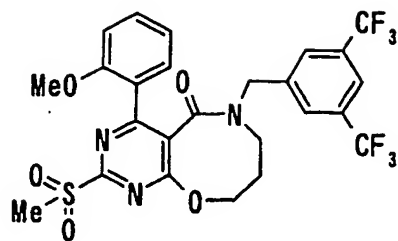
実測値: 573.1144

【0242】

<参考例 19>

【0243】

【化 65】



【0244】

参考例 17 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例 13 の化合物; 1.80 g) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(1.75 g、85%)。

MS(EI)m/z: 589(M⁺)HRMS(EI): C₂₅H₂₁F₆N₃O₅S として計算値: 589.1106

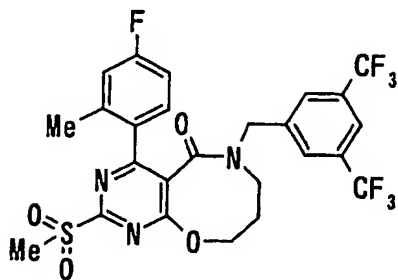
実測値: 589.1082

【0245】

<参考例 20>

【0246】

【化 66】



【0247】

参考例 17 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)

ベンジル] - 7 - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) - 9 - (メチルチオ)
 - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b]
 [1, 5] オキサゾシン (参考例 14 の化合物; 1.22 g) から、5-[3,
 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 7 - (4-フルオロ-2-メチル
 フェニル) - 9 - (メチルスルホニル) - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラ
 ヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (1
 .29 g、100%)。

MS(EI) m/z : 591(M^+)

HRMS(EI): $C_{25}H_{20}F_7N_3O_4S$ として計算値: 591.1063

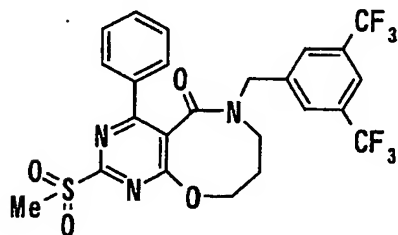
実測値: 591.1063

【0248】

<参考例 21>

【0249】

【化 67】



【0250】

参考例 17 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)
 ベンジル] - 9 - (メチルチオ) - 6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-
 テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン (参考
 例 15 の化合物; 2.15 g) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)
) ベンジル] - 9 - (メチルスルホニル) - 6-オキソ-7-フェニル-2, 3
 , 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b] [1, 5] オキサゾシ
 ンが得られた (1.77 g、78%)。

MS(EI) m/z : 559(M^+)

HRMS(EI): $C_{24}H_{19}F_6N_3O_4S$ として計算値: 559.1000

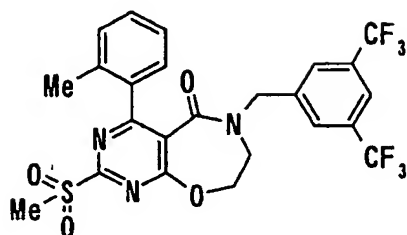
実測値:559.0974

【0251】

<参考例22>

【0252】

【化68】



【0253】

参考例17と同様の方法により、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(メチルフェニル)-8-(メチルチオ)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリミド[5,4-f][1,4]オキサゼピン(参考例16の化合物; 1.95g)から、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-メチルフェニル)-8-(メチルスルホニル)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリミド[5,4-f][1,4]オキサゼピンが得られた(1.73g, 84%)。

MS(EI)m/z:559(M⁺)HRMS(EI):C₂₄H₁₉F₆N₃O₄Sとして計算値:559.1000

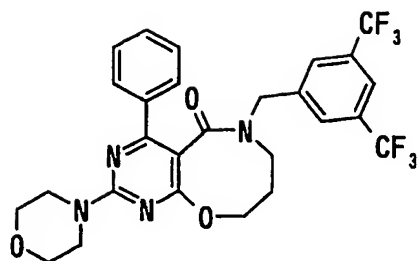
実測値:559.1016

【0254】

<実施例1>

【0255】

【化 69】



【0256】

5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例7の化合物; 78.8 mg)にフェニルボロン酸(27.4 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(8.8 mg)、トルエン(1 ml)、1,4-ジオキサン(0.5 ml)及び2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液(1 ml)を加えてアルゴン気流下で3時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して、2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)にて精製すると、黄色アモルファスの5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-7-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(80.9 mg、95%)。

MS(EI)m/z:566(M⁺)HRMS(EI):C₂₇H₂₄F₆N₄O₃として計算値:566.1753

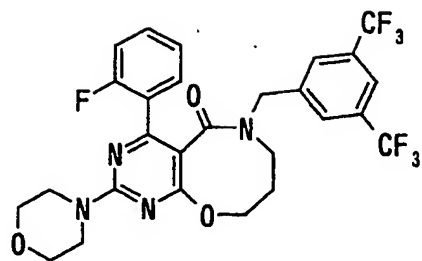
実測値:566.1760

【0257】

<実施例2>

【0258】

【化 70】



【0259】

実施例 1 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例 7 の化合物; 78.8 mg) 及び 2-フルオロフェニルボロン酸(31.5 mg) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-フルオロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(75.6 mg、86%)。

MS(EI)m/z:584(M⁺)HRMS(EI):C₂₇H₂₃F₇N₄O₃として計算値:584.1658

実測値:584.1650

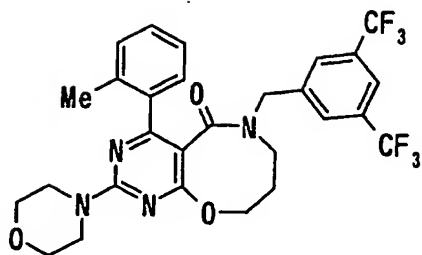
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)ppm:2.00-2.09(2H, m), 3.29-3.38(1H, m), 3.71-3.78(4H, m), 3.81-3.92(5H, m), 3.99(1H, d, J=15.1Hz), 4.32-4.45(2H, m), 5.36(1H, d, J=15.1Hz), 6.92-6.98(1H, m), 7.16-7.22(1H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.44-7.50(1H, m), 7.73(2H, s), 7.82(1H, s)

【0260】

<実施例 3>

【0261】

【化 7 1】



【0262】

実施例 1 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例 7 の化合物; 78.8 mg) 及び 2-メチルフェニルボロン酸(30.6 mg) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(74.4 mg、85%)。

MS(EI) m/z : 580 (M^+)HRMS(EI): $C_{28}H_{26}F_6N_4O_3$ として計算値: 580.1909

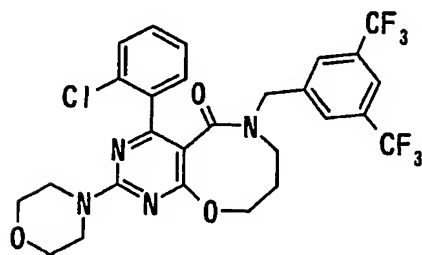
実測値: 580.1948

【0263】

<実施例 4>

【0264】

【化 7 2】



【0265】

実施例 1 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベ

ンジル] -7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン (参考例7の化合物; 78.8mg) 及び2-クロロフェニルボロン酸 (28.1mg) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-クロロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン が得られた (79.0mg, 88%)。

MS(EI)m/z:600(M⁺)

HRMS(EI):C₂₇H₂₃ClF₆N₄O₃として計算値:600.1363

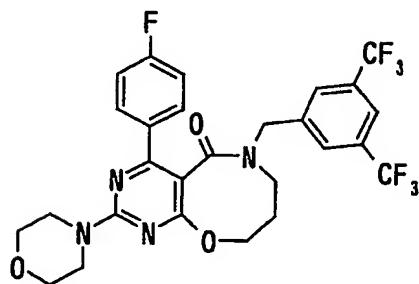
実測値:600.1375

【0266】

<実施例5>

【0267】

【化73】



【0268】

実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン (参考例7の化合物; 78.8mg) 及び4-フルオロフェニルボロン酸 (25.2mg) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン が得られた (61.5mg, 70%)。

MS(EI) m/z :584(M^+)HRMS(EI): $C_{27}H_{23}F_7N_4O_3$ として計算値:584.1658

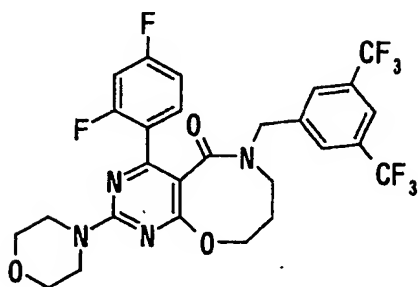
実測値:584.1659

【0269】

<実施例6>

【0270】

【化74】



【0271】

実施例1と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例7の化合物;78.8mg)及び2,4-ジフルオロフェニルボロン酸(28.4mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(77.8mg、86%)。

MS(EI) m/z :602(M^+)HRMS(EI): $C_{27}H_{22}F_8N_4O_3$ として計算値:602.1564

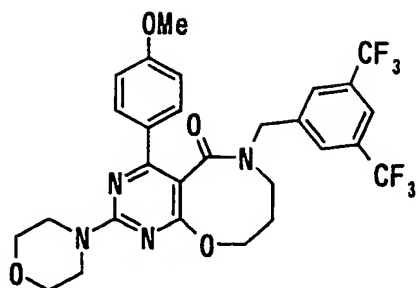
実測値:602.1589

【0272】

<実施例7>

【0273】

【化 7 5】



【0274】

実施例 1 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例 7 の化合物; 78.8 mg) 及び 4-メトキシフェニルボロン酸(27.4 mg) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-メトキシフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(72.0 mg、80%)。

MS(EI)m/z:596(M⁺)

HRMS(EI):C₂₈H₂₆F₆N₄O₄として計算値:596.1858

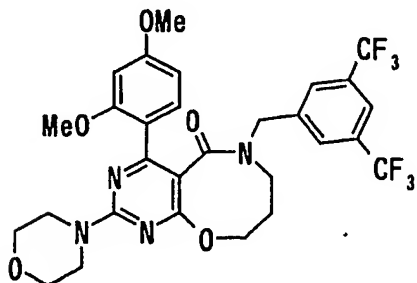
実測値:596.1871

【0275】

<実施例 8>

【0276】

【化 7 6】



【0277】

実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例7の化合物; 78.8mg)及び2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸(32.8mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2, 4-ジメトキシフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(73.8mg, 79%)。

MS(EI)m/z:626(M⁺)HRMS(EI):C₂₉H₂₈F₆N₄O₅として計算値:626.1964

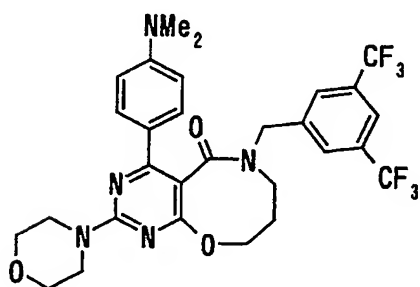
実測値:626.1951

【0278】

<実施例9>

【0279】

【化77】



【0280】

実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例7の化合物; 78.8mg)及び4-(ジメチルアミノ)フェニルボロン酸(29.7mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-9-(モルホリン-4-イル)

)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b]
][1, 5]オキサゾシンが得られた(56.0mg、61%)。

MS(EI)m/z:609(M⁺)

HRMS(EI):C₂₉H₂₉F₆N₅O₃として計算値:609.2175

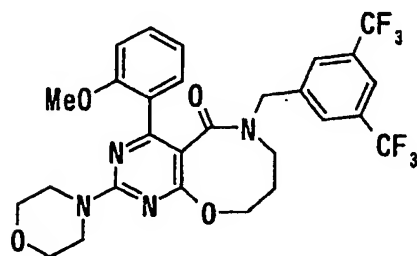
実測値:609.2153

【0281】

<実施例10>

【0282】

【化78】



【0283】

実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例7の化合物; 78.8mg)及び2-メトキシフェニルボロン酸(27.4mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(77.5mg、87%)。

MS(EI)m/z:596(M⁺)

HRMS(EI):C₂₈H₂₆F₆N₄O₄として計算値:596.1858

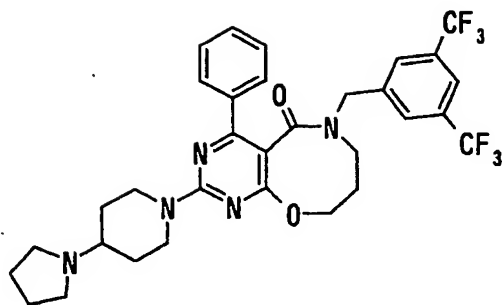
実測値:596.1843

【0284】

<実施例11>

【0285】

【化79】



【0286】

実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例8の化合物; 80.0mg)及びフェニルボロン酸(20.0mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-オキソ-7-フェニル-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(51.8mg, 61%)。

MS(EI)m/z:633(M⁺)HRMS(EI):C₃₂H₃₃F₆N₅O₂として計算値:633.2538

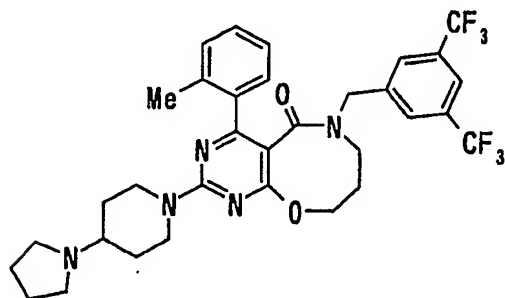
、実測値:633.2507

【0287】

<実施例12>

【0288】

【化80】



【0289】

実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例8の化合物; 80.0mg)及び2-メチルフェニルボロン酸(22.0mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(45.0mg, 51%)。

MS(EI)m/z:647(M⁺)HRMS(EI):C₃₃H₃₅F₆N₅O₂として計算値:647.2695

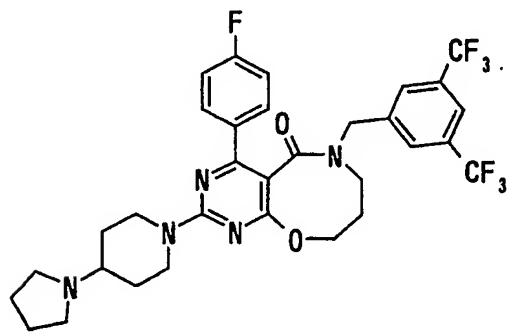
実測値:647.2707

【0290】

<実施例13>

【0291】

【化81】



【0292】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例17の化合物; 914mg)に、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(268mg)

g)、ジイソプロピルエチルアミン(0.6 mL)及び1,4-ジオキサン(10 mL)を加えて5時間加熱還流した。反応液を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=5:1)にて精製すると、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(631 mg、61%)。

MS(EI)m/z:651(M⁺)

HRMS(EI):C₃₂H₃₂F₇N₅O₂として計算値:651.2444

実測値:651.2398

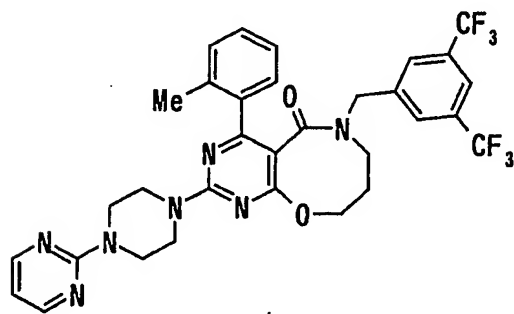
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)ppm:1.46-1.87(6H, m), 1.92-2.17(4H, m), 2.24-2.36(1H, m), 2.56-2.69(4H, m), 2.99(2H, dd, J=13.2and13.2Hz), 3.39-3.48(1H, m), 3.90-3.99(1H, m), 4.05(1H, d, J=15.1Hz), 4.31-4.38(2H, m), 4.67-4.81(2H, m), 5.33(1H, d, J=15.1Hz), 6.90-6.98(2H, m), 7.39-7.45(2H, m), 7.76(2H, s), 7.86(1H, s)

【0293】

<実施例14>

【0294】

【化82】



【0295】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)

ベンジル] - 9 - (メチルスルホニル) - 7 - (2-メチルフェニル) - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 5] オキサゾシン (参考例 18 の化合物; 86.0 mg) 及び 1 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン 2 塩酸塩 (43.0 mg) から、5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2-メチルフェニル) - 6 - オキソ - 9 - [4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (56.2 mg, 57%)。

MS(EI)m/z: 657 (M^+)

HRMS(EI): $C_{32}H_{29}F_6N_7O_2$ として計算値: 657.2287

実測値: 657.2283

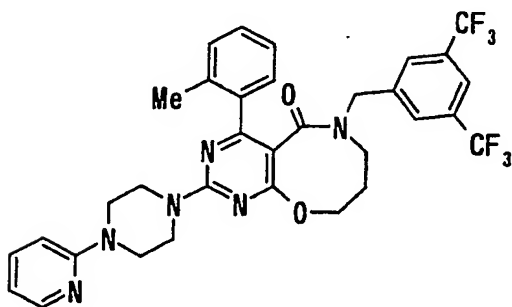
1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.93-2.03 (1H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.27 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=15.1$ and 4.4 Hz), 3.79-4.00 (10H, m), 4.31-4.44 (2H, m), 5.33 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 6.52 (1H, t, $J=4.6$ Hz), 6.95-7.03 (1H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.80 (1H, s), 8.33 (2H, d, $J=4.6$ Hz)

【0296】

<実施例 15>

【0297】

【化 83】



【0298】

実施例 13 と同様の方法により、5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 9 - (メチルスルホニル) - 7 - (2-メチルフェニル) - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 5]

】オキサゾシン（参考例18の化合物；86.0mg）及び1-（ピリジン-2-イル）ピペラジン（30.0mg）から、5-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-7-（2-メチルフェニル）-6-オキソ-9-[4-（ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた（77.1mg、78%）。

MS(EI)m/z:656(M⁺)

HRMS(EI):C₃₃H₃₀F₆N₆O₂として計算値:656.2334

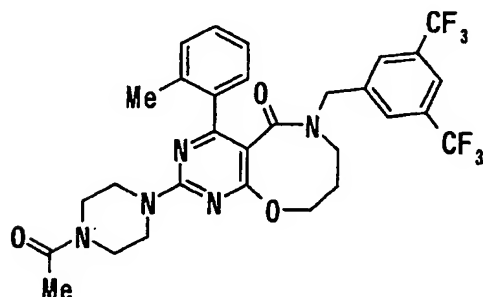
実測値:656.2310

【0299】

<実施例16>

【0300】

【化84】



【0301】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-9-（メチルスルホニル）-7-（2-メチルフェニル）-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン（参考例18の化合物；86.0mg）及び1-アセチルピペラジン（23.1mg）から、9-（4-アセチルピペラジン-1-イル）-5-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-7-（2-メチルフェニル）-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた（60.7mg、65%）。

MS(EI)m/z:621(M⁺)

HRMS(EI): $C_{30}H_{29}F_6N_5O_3$ として計算値:621.2175

実測値:621.2192

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$)ppm:1.92-2.04(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.13(3H, s), 2.25(3H, s), 3.30(1H, dd, $J=15.1$ and 4.4 Hz), 3.50(2H, dd, $J=4.4$ and 4.4 Hz), 3.63-3.70(2H, m), 3.76-3.95(6H, m), 4.30-4.43(2H, m), 5.32(1H, d, $J=15.1$ Hz), 6.95(1H, brd, $J=7.3$ Hz), 7.05(1H, brdd, $J=7.3$ and 7.3 Hz), 7.20-7.25(2H, m), 7.57(2H, s), 7.81(1H, s)

融点: 160.5-163.5℃

元素分析値: $C_{30}H_{29}F_6N_5O_3$ として

計算値:C, 57.97; H, 4.70; N, 11.27

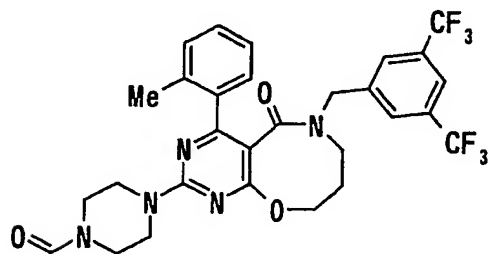
実測値:C, 57.90; H, 4.70; N, 11.33.

【 0 3 0 2 】

<実施例 1 7>

【 0 3 0 3 】

【化 8 5】



【 0 3 0 4 】

実施例 1 3 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例 1 8 の化合物; 86.0mg)及び1-ホルミルピペラジン(20.6mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(8.0mg、9%)。

MS(EI)m/z:607(M^+)

HRMS(EI): $C_{29}H_{27}F_6N_5O_3$ として計算値:607.2018

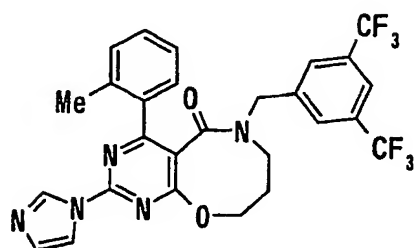
実測値:607.1995

【0305】

<実施例18>

【0306】

【化86】



【0307】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.0mg)及びイミダゾールナトリウム塩(16.5mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(イミダゾール-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(53.8mg,64%)。

MS(EI)m/z:561(M^+)

HRMS(EI): $C_{27}H_{21}F_6N_5O_2$ として計算値:561.1599

実測値:561.1597

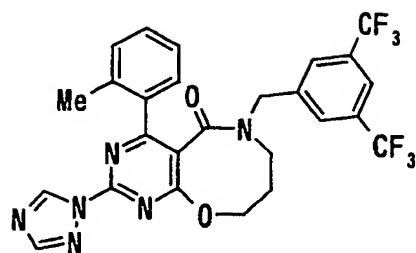
1H -NMR(400Mz, $CDCl_3$)ppm:2.01-2.12(1H, m), 2.21-2.32(4H, m), 3.41(1H, dd, $J=15.6$ and 4.9 Hz), 3.74-3.85(1H, m), 3.91(1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.45-4.57(2H, m), 5.32(1H, d, $J=14.6$ Hz), 6.94(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.07(1H, dd, $J=7.8$ and 7.8 Hz), 7.14(1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.27-7.33(2H, m), 7.59(2H, s), 7.84(1H, s), 7.86(1H, d, $J=1.0$ Hz), 8.58(1H, s)

【0308】

<実施例19>

【0309】

【化87】



【0310】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0 mg)及び1,2,4-テトラゾールナトリウム塩(16.5 mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-(1,2,4-テトラゾール-1-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(61.8 mg、73%)。

MS(EI)m/z:562(M⁺)HRMS(EI):C₂₆H₂₀F₆N₆O₂として計算値:562.1552

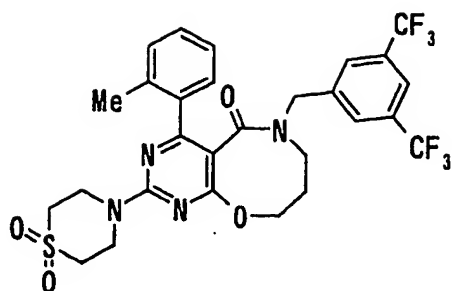
実測値:562.1569

【0311】

<実施例20>

【0312】

【化 88】



【0313】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0mg)及び1,1-ジオキソチオモルホリン(24.5mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(12.5mg、1.3%)。

MS(EI)m/z:628(M⁺)HRMS(EI):C₂₈H₂₆F₆N₄O₄Sとして計算値:628.1579

実測値:628.1523

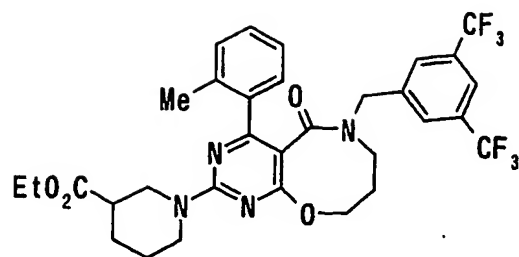
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)ppm:1.94-2.05(1H, m), 2.11-2.21(1H, m), 2.23(3H, s), 3.00-3.09(4H, m), 3.29-3.37(1H, m), 3.75-3.83(1H, m), 3.86(1H, d, J=14.6Hz), 4.33-4.44(6H, m), 5.31(1H, d, J=14.6Hz), 6.93(1H, d, J=6.8Hz), 7.06(1H, dd, J=6.8and6.8Hz), 7.21-7.30(2H, m), 7.57(2H, s), 7.81(1H, s)

【0314】

<実施例21>

【0315】

【化 89】



【0316】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0 mg)及び3-(エトキシカルボニル)ピペリジン(28.3 mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(61.8 mg、63%)。

MS(EI)m/z:650(M⁺)HRMS(EI):C₃₂H₃₂F₆N₄O₄として計算値:650.2328

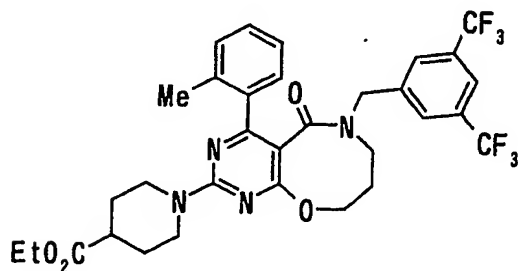
実測値:650.2351

【0317】

<実施例22>

【0318】

【化 90】



【0319】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0mg)及び4-(エトキシカルボニル)ピペリジン(28.3mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(64.6mg, 68%)。

MS(EI)m/z:650(M⁺)

HRMS(EI):C₃₂H₃₂F₆N₄O₄として計算値:650.2328

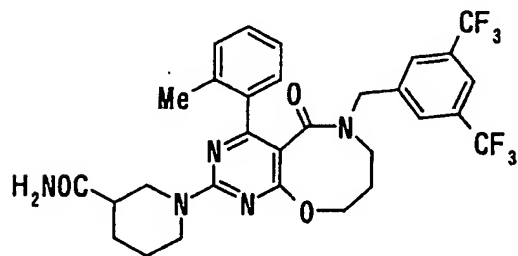
実測値:650.2351

【0320】

<実施例23>

【0321】

【化91】



【0322】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0mg)及び3-カルバモイルピペリジン(23.1mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(3-カルバモイルピペリジン-1-イル)-7-(2-メチル

フェニル) - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (74.0 mg, 79%)。

MS(EI)m/z: 621 (M^+)

HRMS(EI): $C_{30}H_{29}F_6N_5O_3$ として計算値: 621.2175

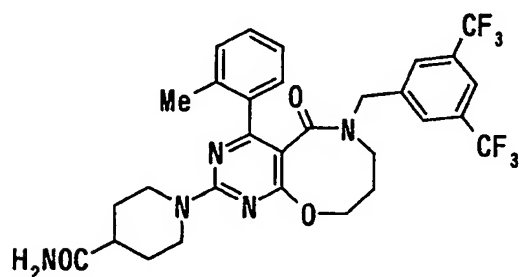
実測値: 621.2139

【0323】

<実施例 24>

【0324】

【化 92】



【0325】

実施例 13 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン (参考例 18 の化合物; 86.0 mg) 及び 4-カルバモイルピペリジン (23.1 mg) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(4-カルバモイルピペリジン-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (70.0 mg, 75%)。

MS(EI)m/z: 621 (M^+)

HRMS(EI): $C_{30}H_{29}F_6N_5O_3$ として計算値: 621.2175

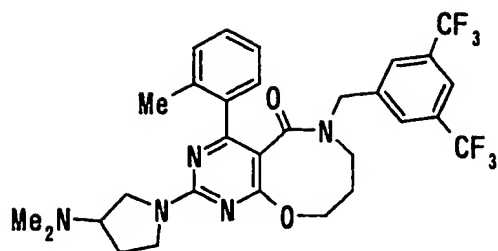
実測値: 621.2142

【0326】

<実施例 25>

【0327】

【化93】



【0328】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0mg)及び3-(ジメチルアミノ)ピロリジン(20.6mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(54.7mg、60%)。

MS(EI)m/z:607(M⁺)HRMS(EI):C₃₀H₃₁F₆N₅O₂として計算値:607.2382

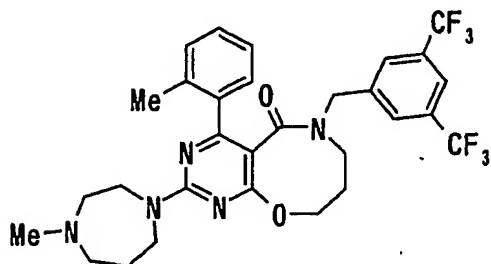
実測値:607.2368

【0329】

<実施例26>

【0330】

【化94】



【0331】

実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0mg)及び1-メチルホモピペラジン(20.6mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(55.5mg, 61%)。

MS(EI) m/z :607(M^+)

HRMS(EI): $C_{30}H_{31}F_6N_5O_2$ として計算値:607.2382

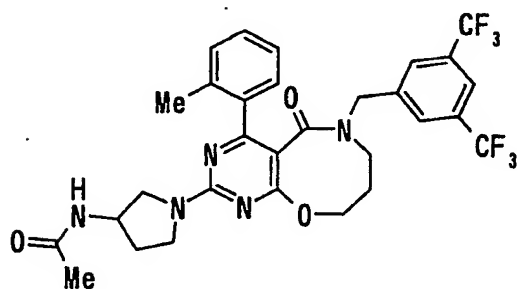
実測値:607.2362

【0332】

<実施例27>

【0333】

【化95】



【0334】

実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0mg)及び3-(アセチルアミノ)ピロリジン(23.1mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(アセチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-7-

(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(65.0mg, 70%)。

MS(EI)m/z:621(M⁺)

HRMS(EI):C₃₀H₂₉F₆N₅O₃として計算値:621.2175

実測値:621.2173

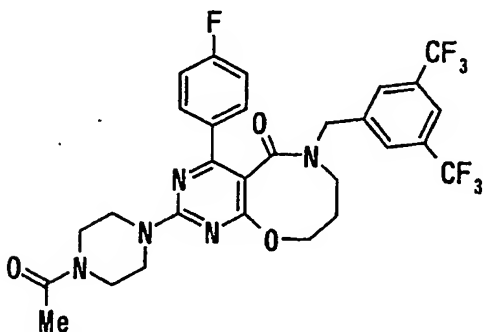
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)ppm:1.90-2.03(5H, m), 2.07-2.19(1H, m), 2.19-2.32(4H, m), 3.28(1H, dd, J=15.1and4.9Hz), 3.49(1H, dd, J=11.7and4.4Hz), 3.69(2H, dd, J=6.8and6.8Hz), 3.74-3.91(3H, m), 4.29-4.42(2H, m), 4.52-4.62(1H, m), 5.32(1H, d, J=14.6Hz), 5.63(1H, brs), 6.91-6.98(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.18-7.26(2H, m), 7.57(2H, s), 7.80(1H, s)

【0335】

<実施例28>

【0336】

【化96】



【0337】

実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例17の化合物; 86.6mg)及び1-アセチルピペラジン(48.1mg)から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェ

ニル) - 6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (68.2 mg, 73%)。

MS(EI) m/z : 625 (M^+)

HRMS(EI): $C_{29}H_{26}F_7N_5O_3$ として計算値: 625.1924

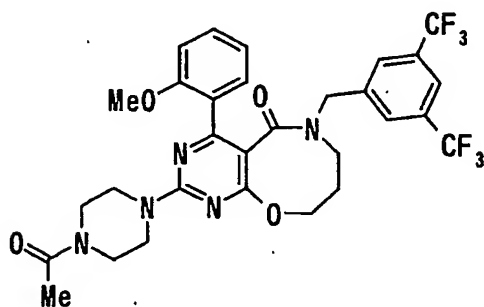
実測値: 625.1972

【0338】

<実施例 29>

【0339】

【化 97】



【0340】

実施例 13 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシン (参考例 19 の化合物; 88.5 mg) 及び 1-アセチルピペラジン (48.1 mg) から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド [4, 5-b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (86.2 mg, 90%)。

MS(EI) m/z : 637 (M^+)

HRMS(EI): $C_{30}H_{29}F_6N_5O_4$ として計算値: 637.2124

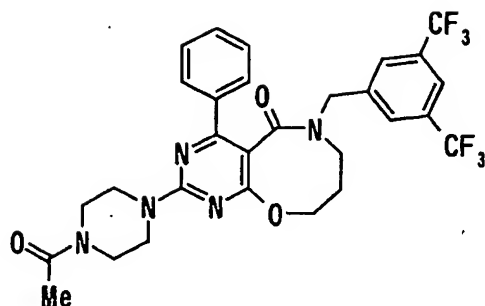
実測値: 637.2085

【0341】

<実施例 30>

【0342】

【化98】



【0343】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-7-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例21の化合物; 84.0 mg)及び1-アセチルピペラジン(23.1 mg)から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-オキソ-7-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(53.7 mg、59%)。

MS(EI)m/z:607(M⁺)HRMS(EI):C₂₉H₂₇F₆N₅O₃として計算値:607.2018

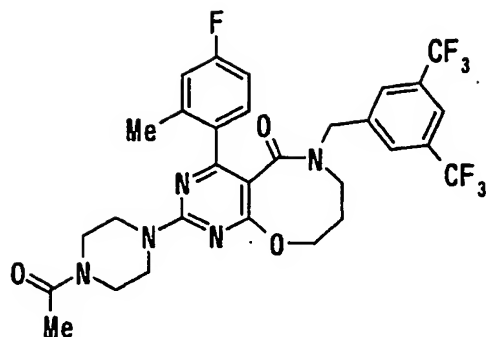
実測値:607.2049

【0344】

<実施例31>

【0345】

【化99】



【0346】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例20の化合物; 88.8mg)及び1-アセチルピペラジン(23.1mg)から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(47.4mg、49%)。

MS(EI) m/z :639(M^+)

HRMS(EI): $C_{30}H_{28}F_7N_5O_3$ として計算値:639.2080

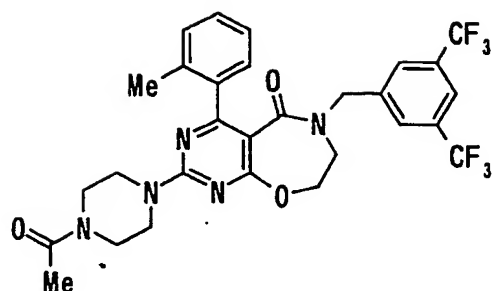
実測値:639.2078

【0347】

<実施例32>

【0348】

【化100】



【0349】

実施例13と同様の方法により、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-メチルフェニル)-8-(メチルスルホニル)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミド[5, 4-f][1, 4]オキサゼピン(参考例22の化合物; 84.0mg)及び1-アセチルピペラジン(23.1mg)から、8-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミド[5, 4-f][1, 4]オキサゼピンが得られた(62.2mg、68%)。

MS(EI)m/z:607(M⁺)HRMS(EI):C₂₉H₂₇F₆N₅O₃として計算値:607.2018

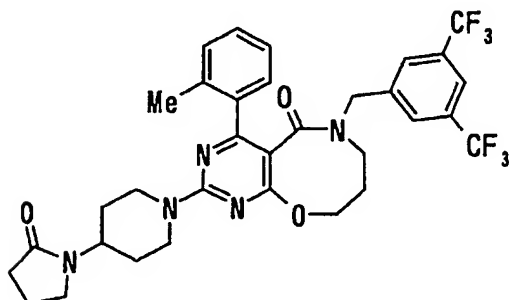
実測値:607.2026

【0350】

<実施例33>

【0351】

【化101】



【0352】

実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.1mg)及び4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン(30.3mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(80.8mg, 81%)。

MS(EI)m/z:661(M⁺)

HRMS(EI):C₃₃H₃₃F₆N₅O₃として計算値:661.2488

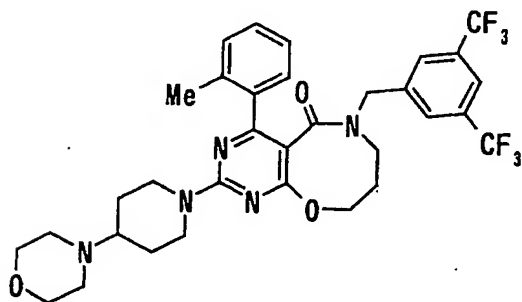
実測値:661.2512

【0353】

<実施例34>

【0354】

【化102】



【0355】

実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.1mg)及び4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン(30.6mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオ

ロメチル) ベンジル] - 7 - (2-メチルフェニル) - 9 - [4 - (モルホリン
- 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒ
ドロ - 6 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (72
. 6 mg, 73%)。

MS(EI) m/z : 663 (M^+)

HRMS(EI): $C_{33}H_{35}F_6N_5O_3$ として計算値: 663.2644

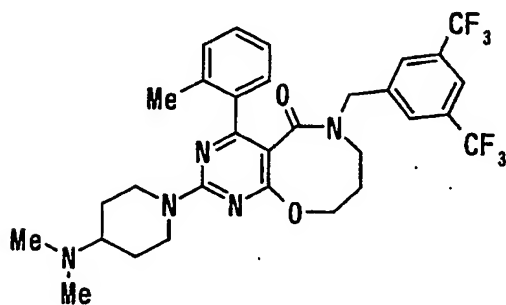
実測値: 663.2654

【0356】

<実施例 35>

【0357】

【化 103】



【0358】

実施例 13 と同様の方法により、5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル)
ベンジル] - 7 - (2-メチルフェニル) - 9 - (メチルスルホニル) - 6 - オ
キソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [4, 5 - b] [1, 5
] オキサゾシン (参考例 18 の化合物; 86. 1 mg) 及び 4 - (ジメチルアミ
ノ) ピペリジン (23. 1 mg) から、5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチ
ル) ベンジル] - 9 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 7 -
(2-メチルフェニル) - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H -
ピリミド [4, 5 - b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (84. 2 mg, 9
0%)。

MS(EI) m/z : 621 (M^+)

HRMS(EI): $C_{31}H_{33}F_6N_5O_2$ として計算値: 621.2538

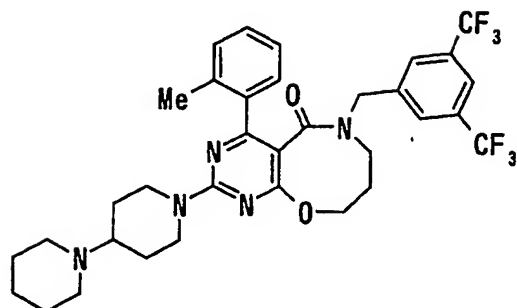
実測値:621.2524

【0359】

<実施例36>

【0360】

【化104】



【0361】

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.1mg)及び4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン(30.3mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(86.7mg、87%)。

MS(EI)m/z:661(M⁺)HRMS(EI):C₃₄H₃₇F₆N₅O₂として計算値:661.2851.

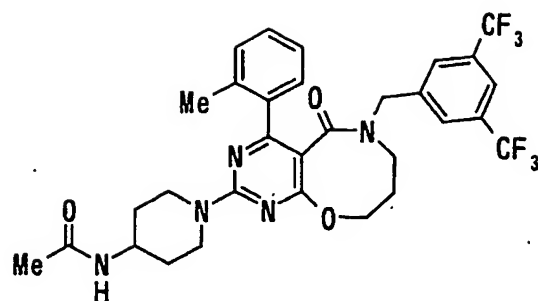
実測値:661.2845

【0362】

<実施例37>

【0363】

【化105】



【0364】

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0 mg)、4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(36.1 mg)及び1, 4-ジオキサン(1 mL)の混合物を5時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣に氷冷しながら3 mol/L塩化水素-酢酸エチル(1 mL)を加えて30分攪拌した後、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.1 mL)及び無水酢酸(0.05 mL)を氷冷下で加えた後、室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製すると、9-[4-(アセチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(51.0 mg、53%)。

MS(EI) m/z : 635(M^+)HRMS(EI): $C_{31}H_{31}F_6N_5O_3$ として計算値: 635.2331

実測値: 635.2360

 1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.25-1.41(2H, m), 1.91-2.05(6H, m), 2.07-2.19(1H

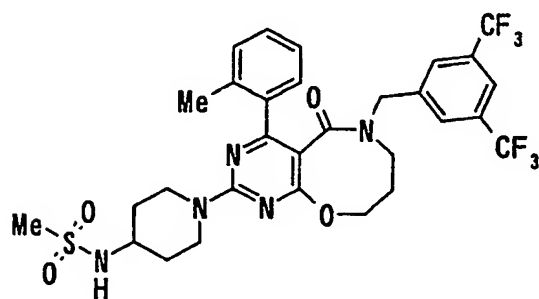
, m), 2.25(3H, s), 3.04(2H, dd, J=11.2and11.2Hz), 3.28(1H, dd, J=14.6and 4.9Hz), 3.75-3.90(1H, m), 3.85(1H, d, J=14.6Hz), 3.99-4.09(1H, m), 4.28-4.42(2H, m), 4.72(2H, brd, J=12.7Hz), 5.28-5.36(1H, m), 5.32(1H, d, J=14.6Hz), 6.91-6.98(1H, m), 7.02-7.08(1H, m), 7.19-7.26(2H, m), 7.57(2H, s), 7.80(1H, s)

【0365】

<実施例38>

【0366】

【化106】



【0367】

実施例37と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0mg)、4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(36.1mg)及びメチルスルホニルクロリド(0.05mL)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(メチルスルホニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(31.7mg, 31%)。

MS(EI)m/z:671(M⁺)

HRMS(EI):C₃₀H₃₁F₆N₅O₄Sとして計算値:671.2001

実測値:671.2004

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)ppm:1.42-1.54(2H, m), 1.91-2.19(5H, m), 2.25(3H, s),

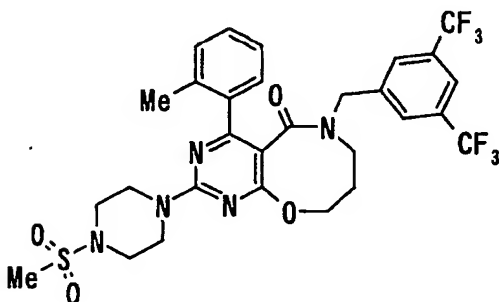
3.00(3H, s), 3.03-3.14(2H, m), 3.25-3.33(1H, m), 3.53-3.65(1H, m), 3.75-3.88(1H, m), 3.85(1H, d, J=14.6Hz), 4.29-4.42(2H, m), 4.64-4.75(2H, m), 5.32(1H, d, J=14.6Hz), 6.92-6.98(1H, m), 7.02-7.08(1H, m), 7.19-7.25(2H, m), 7.57(2H, s), 7.80(1H, s)

【0368】

<実施例39>

【0369】

【化107】



【0370】

実施例37と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0 mg)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(33.6 mg)及びメチルスルホニルクロリド(0.05 mL)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(54.6 mg、55%)。

MS(EI)m/z: 657(M⁺)

HRMS(EI): C₂₉H₂₉F₆N₅O₄Sとして計算値: 657.1844

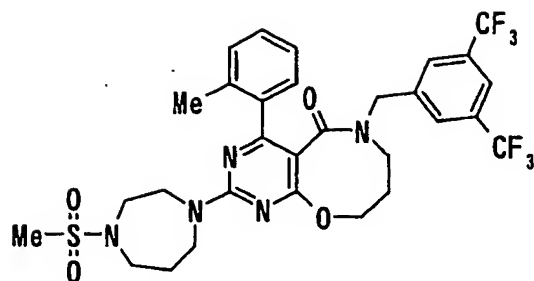
実測値: 657.1843

【0371】

<実施例40>

【0372】

【化108】



【0373】

実施例37と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0mg)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ホモピペラジン(36.1mg)及びメチルスルホニルクロリド(0.05mL)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(メチルスルホニル)ホモピペラジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(46.4mg、46%)。

MS(EI)m/z:671(M⁺)HRMS(EI):C₃₀H₃₁F₆N₅O₄Sとして計算値:671.2001

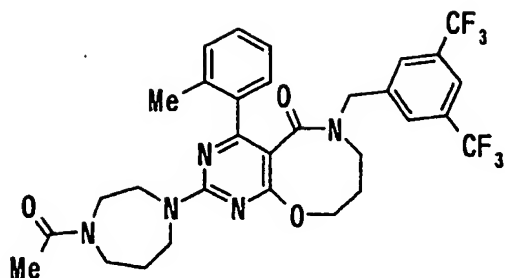
実測値:671.2030

【0374】

<実施例41>

【0375】

【化109】



【0376】

実施例37と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86.0mg)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ホモピペラジン(36.1mg)及び無水酢酸(0.05mL)から、9-(4-アセチルホモピペラジン-1-イル)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(39.5mg、41%)。

MS(EI)m/z:635(M⁺)HRMS(EI):C₃₁H₃₁F₆N₅O₃として計算値:635.2331

実測値:635.2313

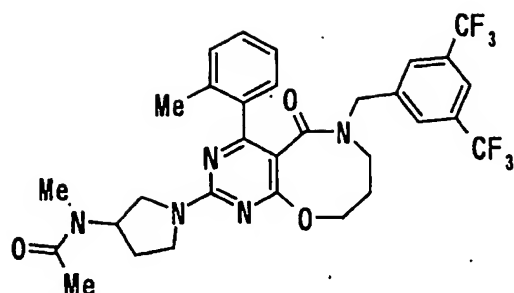
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)ppm:1.83-2.06(4H, m), 2.12(3H, s), 2.25(3H, d, J=3.9 Hz), 3.29(1H, dd, J=15.1and4.4Hz), 3.33-4.15(10H, m), 4.29-4.42(2H, m), 5.31(1H, d, J=15.1Hz), 6.91-6.98(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.19-7.25(2H, m), 7.57(2H, s), 7.80(1H, s)

【0377】

<実施例42>

【0378】

【化 110】



【0379】

実施例 37 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例 18 の化合物; 86.0 mg)、3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルピロリジン(36.1 mg) 及び無水酢酸(0.05 mL) から、9-[3-(アセチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル]-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(52.9 mg, 56%)。

MS(EI) m/z : 635 (M^+)HRMS(EI): $C_{31}H_{31}F_6N_5O_3$ として計算値: 635.2331

実測値: 635.2293

【0380】

次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を試験例によって示す。

<試験例>

(1) NK1 受容体拮抗試験

S. Dion らの方法(「ライフサイエンス(Life Sciences)」41巻、2269頁(1987年))を一部改変して用いた。

【0381】

モルモットを打撲後、頸動脈より脱血し回腸を摘出した。摘出した回腸は、マグヌス管内に1gの負荷をかけて懸垂した。標本の反応は等張性に記録した。榮

養液は、Tyrode液を用い、 O_2 95%、 CO_2 5%の混合ガスを通気、液温は32℃とした。実験は、モルモット回腸をマグナス管内に懸垂後、20分間平衡化した後開始した。被検化合物非存在下のサブスタンスPの濃度反応曲線をコントロールとした。被検化合物のNK1受容体拮抗作用は、少なくとも3濃度の被検化合物を10分間前処置し、その後累積的に適用したサブスタンスPの濃度反応曲線より求めた。Kb値は、Schil dの方法（「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Brit. J. Pharmacol.)」14巻、48頁（1959年））により求め、その結果を表1に記した。

【0382】

Tyrode液の組成は以下の通りとした。NaCl; 136.9, KCl; 2.7, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$; 2.5, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$; 1.0, $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$; 0.4, $NaHCO_3$; 11.9, glucose; 11.1 (mmol/L)

【0383】

【表1】

被検化合物	Kb(nmol/L)
実施例2記載化合物	0.294
実施例13記載化合物	0.217
実施例14記載化合物	0.798
実施例16記載化合物	0.105
実施例18記載化合物	0.459
実施例20記載化合物	0.0794
実施例27記載化合物	0.440
実施例37記載化合物	0.151
実施例38記載化合物	0.214
実施例41記載化合物	0.308
TAK-637*	0.269

*特開平9-263585号公報の実施例18に記載の化合物

【0384】

表1より、本発明化合物(1)又はその塩が、優れたNK1受容体拮抗作用を

示すことが分かる。

【0385】

(2) モルモットシストメトリー試験

J S. P e t e r s o nらの方法（「ジャーナル・オブ・ファーマコロジカル・メソッズ(J. Pharmacol.Methods)」21巻、231頁（1989年））を一部改変して用いた。

モルモットをハロタン麻酔下、第10胸髄を切断した。その後、両側輸尿管を結紮し腎臓側を切断した。膀胱丁部にポリエチレンカテーテルを挿入し、生理食塩液注入路及び膀胱内圧測定路とした。モルモットをボールマングージに拘束し2時間以上放置した。その後、膀胱カテーテルより室温の生理食塩液を6 mL/h rの流速で膀胱内に注入しシストメトリーを施行した。有効膀胱容量が安定した後、被検化合物を頸静脈より静脈内投与した。有効膀胱容量は排尿から排尿までの間に注入した生理食塩液の容量とし、被検化合物の効果は被検化合物投与前30分の膀胱容量平均値と投与後30分毎の膀胱容量平均値より増加率を求め、その結果を表2に記した。

【0386】

【表2】

被検化合物	投与量(i.v.) mg/kg	膀胱容量増加率(%)
実施例16記載化合物	0.3	59.4
実施例20記載化合物	0.3	40.4
実施例41記載化合物	0.3	36.8
TAK-637*	0.3	12.0
	1	23.8
	3	20.5

*特開平9-263585号公報の実施例18に記載の化合物

【0387】

表2より、本発明化合物(1)又はその塩が、効力および最大効果においてTAK-637よりも優れた有効膀胱容量増加作用を示すことが分かる。

【 0 3 8 8 】

【発明の効果】

本発明は新規な縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩に、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有することを見出したものである。

【 0 3 8 9 】

中でも特に本発明化合物は優れたNK1受容体拮抗作用を有するものであることが明らかとなった。更に、本発明化合物は、上記の試験例によつて従来化合物より優れた有用性があることが確認された。

【 0 3 9 0 】

すなわち脊髄切断モルモットを用いたシストメトリーによる有効膀胱容量増加作用の測定によつて、タキキニン介在性疾患の一つである排尿障害に対する効果を確認したところ、公知の化合物TAK-637と比較して、本発明化合物はより優れた薬理的効果を示ものであることが確認された。すなわち、本発明化合物はより少ない投与量で、従来の化合物TAK-637と同程度の薬理効果を示し、また同一投与量で比較すると従来の化合物TAK-637より優れた薬理効果を示し、且つ最大効果においてTAK-637より優れている。

【 0 3 9 1 】

さらにまた、本発明化合物及びその塩は、毒性も低く安全である。従つて、本発明化合物及びその塩は、タキキニン受容体拮抗剤及び排尿障害治療剤等として高い有用性を有するものである。

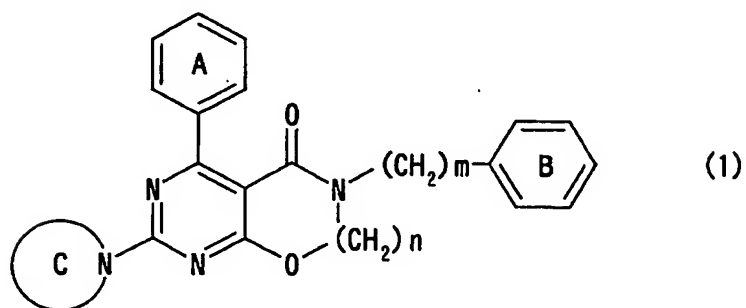
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 タキキニン受容体拮抗作用、特にNK1受容体拮抗作用を有する新規な縮合二環式ピリミジン誘導体を提供する。

【解決手段】 下記一般式(1)

【化1】



(式中、A環及びB環は、1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し；C環は含窒素環を示し；mは1又は2を示し；nは2又は3を示す。)で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001395]

1. 変更年月日 1990年 8月27日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
氏 名 杏林製薬株式会社